

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg apvalkotās tabletes

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur biktegravīra nātrija sāli, kas atbilst 30 mg biktegravīra (bictegravir), 120 mg emtricitabīna (emtricitabine) un tenofovīra alafenamīda fumarātu, kas atbilst 15 mg tenofovīra alafenamīda (tenofovir alafenamide).

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur biktegravīra nātrija sāli, kas atbilst 50 mg biktegravīra (bictegravir), 200 mg emtricitabīna (emtricitabine) un tenofovīra alafenamīda fumarātu, kas atbilst 25 mg tenofovīra alafenamīda (tenofovir alafenamide).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg apvalkotās tabletes

Sārta, kapsulas formas apvalkotā tablete ar iespiestu uzrakstu “BVY” vienā tabletes pusē un dalījuma līniju otrā tabletes pusē. Katras tabletes izmērs ir aptuveni 14 mm × 6 mm. Dalījuma līnija paredzēta tikai tabletes salaušanai, lai atvieglotu tās norīšanu, nevis tabletes dalīšanai vienādās devās.

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg apvalkotās tabletes

Violeti brūna, kapsulas formas apvalkotā tablete ar iespiestu uzrakstu “GSI” vienā tabletes pusē un “9883” otrā tabletes pusē. Katras tabletes izmērs ir aptuveni 15 mm × 8 mm.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Biktarvy ir paredzēts, lai ārstētu cilvēka imūndeficīta vīrusa-1 (HIV-1) infekciju pieaugušajiem un vismaz 2 gadus veciem pediatriskiem pacientiem, ar ķermeņa masu vismaz 14 kg, bez pašreizējas vai iepriekš konstatētas vīrusu rezistences pret jebkurām integrāzes inhibitoru klases zālēm, emtricitabīnu vai tenofovīru (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Terapija jāuzsāk HIV infekcijas ārstēšanā pieredzējušam ārstam.

Devas

Vismaz 2 gadus veci pediatriskie pacienti ar ķermeņa masu vismaz 14 kg un mazāk nekā 25 kg
Viena 30 mg/120 mg/15 mg tablete ir jālieto vienu reizi dienā.

Pieaugušie un pediatriskie pacienti ar ķermeņa masu vismaz 25 kg
Viena 50 mg/200 mg/25 mg tablete ir jālieto vienu reizi dienā.

Izlaistās devas

Ja pacients izlaidis Biktarvy devas lietošanu 18 stundu laikā kopš paredzētā lietošanas laika, pacientam jālieto Biktarvy deva, cik ātri vien iespējams, un tad jāatsāk nākamo devu lietošana atbilstoši parastajam plānam. Ja pacients izlaidis Biktarvy devas lietošanu un ir pagājušas vairāk nekā 18 stundas kopš paredzētā lietošanas laika, pacientam deva ir jāizlaiž un jāatsāk nākamo devu lietošana atbilstoši parastajam plānam.

Ja 1 stundas laikā pēc Biktarvy lietošanas pacientam sākas vemšana, jālieto otra tablete. Ja vemšana sākas vairāk nekā 1 stundu pēc Biktarvy lietošanas, pacientam Biktarvy deva jālieto nākamajā iecelšanās laikā.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Nav nepieciešama Biktarvy devas pielāgošana ≥ 65 gadus veciem pacientiem (skatīt 4.8. un 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Nav nepieciešama Biktarvy devas pielāgošana pacientiem ar viegliem (A klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) vai vidēji smagiem (B klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) aknu darbības traucējumiem. Biktarvy lietošana nav pētīta pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas), tāpēc pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem Biktarvy lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Nav nepieciešama Biktarvy devas pielāgošana pacientiem ar ķermeņa masu ≥ 35 kg, kuriem noteiktais kreatinīna klīrenss (CrCl) ir ≥ 30 ml/min.

Nav nepieciešama Biktarvy devas pielāgošana pieaugušiem pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā (noteiktais kreatinīna klīrenss ir < 15 ml/min.), kuriem tiek veikta hemodialīze. Tomēr no Biktarvy lietošanas kopumā jāizvairās, un šīs zāles šādiem pacientiem jālieto tikai tad, ja tiek uzskatīts, ka iespējamie ieguvumi pārsniedz iespējamos riskus (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu). Hemodialīzes dienās Biktarvy jālieto pēc hemodialīzes pabeigšanas.

No Biktarvy lietošanas uzsākšanas jāizvairās pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir ≥ 15 ml/min. un < 30 ml/min. vai < 15 ml/min., kuriem netiek veikta hemodialīze, jo Biktarvy lietošanas drošums šīm populācijām nav noteikts (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Dati nav pieejami, lai sniegtu ieteikumus par devām pacientiem ar ķermeņa masu < 35 kg, kuriem ir nieru darbības traucējumi, vai pediatriskajiem pacientiem, kuri ir jaunāki par 18 gadiem un kuriem ir nieru slimība terminālā stadijā.

Pediatriskā populācija

Biktarvy drošums un efektivitāte, lietojot par 2 gadiem jaunākiem bērniem vai bērniem ar ķermeņa masu mazāku par 14 kg, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Perorālai lietošanai.

Biktarvy var lietot kopā ar uzturu vai bez tā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Rūgtās garšas dēļ apvalkotās tabletes nedrīkst sakošļāt vai sasmalcināt. Pacientiem, kas nespēj norīt veselu tableti, tableti var sadalīt uz pusēm un abas puses lietot vienu pēc otras, lai uzreiz tiktu lietota pilna deva.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Vienlaicīgai lietošanai ar rifampicīnu un divšķautņu asinszāli (*Hypericum perforatum*) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pacienti ar HIV un B vai C hepatīta vīrusa vienlaicīgu infekciju

Pacientiem ar hronisku B vai C hepatīta infekciju, kas tiek ārstēti ar pretretrovīrusu terapiju, ir palielināts smagu un, iespējams, letālu aknu nevēlamo blakusparādību risks.

Dati par Biktarvy drošumu un efektivitāti, lietojot pacientiem ar vienlaicīgu HIV-1 un C hepatīta vīrusa (HCV) infekciju, ir ierobežoti.

Biktarvy satur tenofovīra alafenamīdu, kas ir aktīvs pret B hepatīta vīrusa (HBV) infekciju.

Biktarvy terapijas pārtraukšana pacientiem, kas vienlaicīgi inficēti ar HIV un HBV, var būt saistīta ar smagu, akūtu hepatīta paasinājumu. Pacienti, kuri vienlaicīgi inficēti ar HIV un HBV, kuri pārtrauc Biktarvy lietošanu, stingri jāuzrauga, veicot gan klīnisku, gan laboratorisku novērošanu vismaz vairākus mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas.

Aknu slimība

Biktarvy drošums un efektivitāte pacientiem ar nozīmīgām aknu slimībām nav pierādīta.

Pacientiem ar iepriekš pastāvošiem aknu darbības traucējumiem, tostarp hronisku aktīvu hepatītu, kombinētas pretretrovīrusu terapijas (*combination antiretroviral therapy*, CART) laikā biežāk rodas aknu darbības novirzes, un tāpēc šie pacienti jāuzrauga atbilstoši standarta praksei. Ja šiem pacientiem ir vērojamas aknu slimības pasliktināšanās pazīmes, jāapsver īslaicīgas vai pilnīgas ārstēšanas pārtraukšanas nepieciešamība.

Ķermeņa masa un vielmaiņas raksturlielumi

Pretretrovīrusu terapijas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs. Šīs izmaiņas daļēji var būt saistītas ar slimības kontroli un ar dzīvesveidu. Dažos gadījumos iegūti pierādījumi par terapijas ietekmi uz lipīdu līmeni un ķermeņa masu. Par lipīdu un glikozes līmeņa kontroli asinīs sniegta atsaucē uz oficiālām HIV ārstēšanas vadlīnijām. Lipīdu līmeņa traucējumi jāārstē atbilstoši klīniskām indikācijām.

Mitohondriju disfunkcija pēc iedarbības *in utero*

Nukleoz(t)īdu analogi var ietekmēt mitohondriju funkciju dažādā pakāpē, bet visizteiktākā ietekme ir vērojama, lietojot stavudīnu, didanozīnu un zidovudīnu. Ir ziņojumi par mitohondriju disfunkciju HIV negatīviem zīdaiņiem, kas *in utero* un/vai postnatāli ir bijuši pakļauti nukleozīdu analogu iedarbībai; tas galvenokārt attiecas uz ārstēšanu ar terapijas shēmām, kas satur zidovudīnu. Galvenās nevēlamās blakusparādības, par kurām ir ziņots, ir hematoloģiski traucējumi (anēmija, neitropēnija) un metabolisma traucējumi (hiperlaktatēmija, hiperlipāzēmija). Šīs nevēlamās blakusparādības bieži ir bijušas pārejošas. Reti ir ziņots par vēlīniem neiroloģiskiem traucējumiem (hipertonusu, krampjiem, izmainītu uzvedību). Pašlaik nav zināms, vai šādi neiroloģiskie traucējumi ir pārejoši vai paliekoši. Šīs atrades jāizvērtē katram bērnam, kas *in utero* bijis pakļauts nukleoz(t)īdu analogu iedarbībai un kam novēro smagas un nezināmas etioloģijas klīniskās atrades, īpaši neiroloģiskās atrades. Šīs atrades neietekmē esošās nacionālās rekomendācijas par antiretrovīrusu terapijas lietošanu pacientēm grūtniecības laikā, lai novērstu HIV vertikālo transmisiju.

Imūnsistēmas reaktivācijas sindroms

Ar HIV inficētiem pacientiem, kuriem, uzsākot CART, ir smags imūndeficīts, var parādīties iekaisuma reakcija uz asimptomātiskiem vai esošiem oportūnistiskajiem patogēnajiem mikroorganismiem. Iekaisuma reakcija var novest pie smaga klīniskā stāvokļa vai pasliktināt simptomu izpausmes. Parasti šādas reakcijas ir novērotas dažu pirmo nedēļu vai mēnešu laikā pēc CART uzsākšanas. Nozīmīgākie šādu reakciju piemēri ir citomegalovīrusu izraisīts tīklenes iekaisums, ģeneralizētas un/vai vietējas mikobakteriālas infekcijas un *Pneumocystis jirovecii* pneimonija. Visas iekaisuma reakciju pazīmes ir jāizvērtē, un nepieciešamības gadījumā jāordinē ārstēšana.

Ziņots arī par imūnsistēmas reaktivācijas izraisītiem autoimūniem traucējumiem (piemēram, Greivsa slimību un autoimūnu hepatītu), tomēr ziņotais laiks līdz šādu traucējumu sākumam var būt atšķirīgs, un šie notikumi var veidoties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas.

Oportūnistiskas infekcijas

Pacienti ir jāinformē, ka Biktarvy un jebkura cita pretretrovīrusu terapija neizārstē HIV infekciju un ka viņiem joprojām var rasties oportūnistiskas infekcijas un citas HIV infekcijas radītas komplikācijas. Tāpēc šie pacienti ir rūpīgi jānovēro ārstiem, kas ir pieredzējuši ar HIV saistīto slimību ārstēšanā.

Osteonekroze

Tiek ziņots par osteonekrozes gadījumiem, īpaši pacientiem ar progresējošu HIV slimību un/vai pacientiem, kuri ilgstoši saņēmuši CART, lai gan tiek uzskatīts, ka etioloģiju nosaka vairāki faktori (tai skaitā kortikosteroīdu lietošana, alkohola lietošana, smaga imūnsupresija, palielināts ķermeņa masas indekss). Ja rodas locītavu smeldze un sāpes, locītavu stīvums vai kļūst apgrūtinātas kustības, pacientam jāiesaka konsultēties ar ārstu.

Nefrotoksicitāte

Saistībā ar tenofovīra alafenamīdu saturošām zālēm ir ziņots par nieru darbības traucējumu gadījumiem pēcreģistrācijas laikā, tostarp par akūtu nieru mazspēju un proksimālu nieru tubulopātiju. Nevar izslēgt iespējamu nefrotoksicitātes risku, kas rodas no hroniskas tenofovīra iedarbības mazās devās, tenofovīra alafenamīda lietošanas dēļ (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Pirms Biktarvy terapijas vai uzsākot to, ieteicams visiem pacientiem novērtēt nieru darbību un klīniski atbilstoši uzraudzīt to visiem pacientiem arī terapijas laikā. Pacientiem, kuriem rodas klīniski nozīmīga nieru darbības pasliktināšanās vai ir proksimālās nieru tubulopātijas pazīmes, jāpārtrauc Biktarvy lietošanas pārtraukšana.

Pacienti ar nieru slimību terminālā stadijā, kuriem tiek veikta hemodialīze

No Biktarvy lietošanas kopumā jāizvairās, lai gan to var lietot pieaugušajiem ar nieru slimību terminālā stadijā (noteiktais CrCl < 15 ml/min.), kuriem veic hemodialīzi, ja iespējamie ieguvumi pārsniedz iespējamos riskus (skatīt 4.2. apakšpunktu). Emtricitabīna + tenofovīra alafenamīda kombinācijā ar elvitegravīru + kobicistatu pētījumā, lietojot kā fiksētas devas kombinēto tableti (E/C/F/TAF), ar HIV-1 inficētiem pieaugušajiem ar nieru slimību terminālā stadijā (noteiktais CrCl < 15 ml/min.), kuriem veic hemodialīzi, efektivitāte tika saglabāta 96 nedēļas, tomēr emtricitabīna iedarbība bija daudz lielāka nekā pacientiem ar normālu nieru darbību. Efektivitāte arī tika saglabāta pētījuma pagarinājuma fāzē, kura laikā 10 pacienti pēc citām zālēm uzsāka Biktarvy lietošanu un lietoja šīs zāles 48 nedēļas. Lai gan netika konstatētas papildu blakusparādības, saistība ar paaugstinātu emtricitabīna iedarbību joprojām nav skaidra (skatīt 4.8. un 5.2. apakšpunktu).

Citu zāļu vai uztura bagātinātāju vienlaicīga lietošana

Biktarvy nedrīkst lietot vienlaicīgi ar antacīdiem, perorāli lietojamām zālēm vai uztura bagātinātājiem, kas satur magniju, alumīniju, cinku vai dzelzi, tukšā dūšā. Biktarvy ir jālieto vismaz 2 stundas pirms

vai kopā ar uzturu 2 stundas pēc antacīdiem, perorāli lietojamām zālēm vai uztura bagātinātājiem, kas satur magniju un/vai alumīniju. Biktarvy ir jālieto vismaz 2 stundas pirms dzelzs un/vai cinka preparātu lietošanas vai tas ir jālieto kopā ar uzturu jebkurā laikā (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Pacientēm grūtniecības laikā ieteicams pielāgot devu, lietojot vienlaikus ar polivalentiem, katjonus saturošiem antacīdiem, perorāli lietojamām zālēm vai uztura bagātinātājiem (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Dažas zāles nav ieteicams lietot vienlaicīgi ar Biktarvy: atazanavīru, karbamazepīnu, ciklosporīnu (i.v. vai perorāli), okskarbazepīnu, fenobarbitālu, fenitoīnu, rifabutīnu, rifapentīnu vai sukralfātu.

Biktarvy nedrīkst lietot vienlaicīgi ar citām pretretrovīrusu zālēm.

Pediatriskā populācija

Ir ziņots par mugurkaula un visa ķermeņa (mazāk galvas) (*total body less head*, TBLH) kaulu minerālvielu blīvuma samazināšanos ($KMB \geq 4\%$) pacientiem vecumā no 3 līdz < 12 gadiem, kuri 48 nedēļas saņēma tenofovīra alafenamīdu saturošas zāles (skatīt 4.8. apakšpunktu). KMB izmaiņu ilgtermiņa ietekme uz augošiem kauliem, ieskaitot kaulu lūzumu risku, nav noskaidrota. Lai izņemtu par atbilstošu uzraudzību ārstēšanas laikā, ieteicama multidisciplināra pieeja.

Palīgvielas

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

Biktarvy nedrīkst lietot vienlaicīgi ar zālēm, kas satur tenofovīra alafenamīdu, tenofovīra disoproksilu, lamivudīnu vai adefovīra dipivoksilu, ko lieto HBV infekcijas ārstēšanai.

Biktegravīrs

Biktegravīrs ir CYP3A un UGT1A1 substrāts. Vienlaicīgi lietojot biktegravīru un citas zāles, kas varētu būt spēcīgi CYP3A un UGT1A1 inducētāji, kā rifampicīns vai divšķautņu asinszāle, var nozīmīgi samazināties biktegravīra koncentrācija plazmā, radot Biktarvy terapeitiskā efekta zudumu un rezistences attīstību, tāpēc vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). Vienlaicīgi lietojot biktegravīru ar zālēm, kas varētu būt spēcīgi CYP3A un UGT1A1 inhibētāji, kā atazanavīrs, var nozīmīgi palielināties biktegravīra koncentrācija plazmā, tāpēc vienlaicīga lietošana nav ieteicama.

Biktegravīrs ir P-gp un BCRP substrāts. Šīs īpašības klīniskā nozīme nav noteikta. Tāpēc iesaka ievērot piesardzību, lietojot biktegravīru kopā ar citām zālēm, kas ir zināmi P-gp un/vai BCRP inhibitori (piemēram, makrolīdi, ciklosporīns, verapamils, dronedarons, glekaprevīrs/pibrentasvīrs) (skatīt arī tabulu tālāk).

Biktegravīrs ir organisko katjonu transportvielas 2 (OCT2) un daudzazāļu un toksīnu izvades transportvielas 1 (MATE1) inhibitors *in vitro*. Vienlaicīga Biktarvy lietošana ar OCT2 un MATE1 substrātu metformīnu neizraisīja klīniski nozīmīgu metformīna iedarbības palielinājumu. Biktarvy var lietot vienlaicīgi ar OCT2 un MATE1 substrātiem.

Biktegravīrs nav CYP inhibitors vai induktors *in vivo*.

Emtricitabīns

In vitro un zāļu-zāļu farmakokinētiskās mijiedarbības klīniskajos pētījumos pierādīts, ka CYP mediētas mijiedarbības potenciāls starp emtricitabīnu un citām zālēm ir neliels. Emtricitabīna

vienlaicīga lietošana ar zālēm, kas eliminējas aktīvas tubulārās sekrēcijas ceļā, var izraisīt emtricitabīna un/vai vienlaicīgi lietoto zāļu koncentrācijas palielināšanos. Zāles, kas pavājina nieru darbību, var izraisīt emtricitabīna koncentrācijas palielināšanos.

Tenofovīra alafenamīds

Tenofovīra alafenamīdu transportē P-glikoproteīns (P-gp) un krūts vēža rezistences proteīns (*breast cancer resistance protein*, BCRP). Biktarvy vienlaicīga lietošana ar zālēm, kas spēcīgi ietekmē P-gp un BCRP aktivitāti, var izmainīt tenofovīra alafenamīda uzsūkšanos. Lietojot zāles, kas inducē P-gp aktivitāti (piemēram, rifabutīnu, karbamazepīnu, fenobarbitālu), ir sagaidāma tenofovīra alafenamīda uzsūkšanās samazināšanās, kā rezultātā var samazināties tenofovīra alafenamīda koncentrācija plazmā, kas var izraisīt Biktarvy terapeitiskās iedarbības zudumu un rezistences attīstību. Lietojot Biktarvy vienlaicīgi ar citām zālēm, kas inhibē P-gp un BCRP aktivitāti, sagaidāma tenofovīra alafenamīda uzsūkšanās un koncentrācijas plazmā palielināšanās.

Tenofovīra alafenamīds nav CYP3A inhibitors vai inducētājs *in vivo*.

Citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbība starp Biktarvy vai tā atsevišķajām sastāvdaļām un vienlaicīgi lietotām zālēm ir izklāstīta 1. tabulā tālāk (palielināšanās ir norādīta ar “↑”, samazināšanās ir norādīta ar “↓”, bet iepriekšējā stāvokļa saglabāšanās ar “↔”; visas robežvērtības, kurās nav novērota ietekme, ir robežās 70%–143%).

1. tabula. Mijiedarbība starp Biktarvy vai tā atsevišķajām sastāvdaļām un citām zālēm

Zāles pēc terapeitiskajām grupām/iespējamais mijiedarbības mehānisms	Ietekme uz zāļu līmeni. Vidējās AUC, C_{max}, C_{min} izmaiņas procentos	Ieteikumi lietošanai vienlaicīgi ar Biktarvy
AUGU IZCELSMES ZĀLES		
Divšķautņu asinszāle (<i>Hypericum perforatum</i>) (CYP3A, UGT1A1 un P-gp inducēšana)	Mijiedarbība nav pētīta ne ar vienu no Biktarvy sastāvdaļām. Vienlaicīga lietošana var samazināt biktēgravīra un tenofovīra alafenamīda koncentrāciju plazmā.	Biktarvy vienlaicīga lietošana ar divšķautņu asinszāli ir kontrindicēta, jo divšķautņu asinszālei ir ietekme uz Biktarvy biktēgravīra sastāvdaļu.
PRETINFEKCIJAS LĪDZEKĻI		
Antimikobakteriālie līdzekļi		
Rifampicīns (600 mg reizi dienā), biktēgravīrs ¹ (CYP3A, UGT1A1 un P-gp inducēšana)	Biktēgravīrs: AUC: ↓ 75% C _{max} : ↓ 28% Mijiedarbība ar tenofovīra alafenamīdu nav pētīta. Vienlaicīga rifampicīna lietošana var samazināt tenofovīra alafenamīda koncentrāciju plazmā.	Vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta, jo rifampicīns ietekmē biktēgravīru, kas ir Biktarvy sastāvdaļa.
Rifabutīns (300 mg reizi dienā), biktēgravīrs ¹ (CYP3A un P-gp inducēšana)	Biktēgravīrs: AUC: ↓ 38% C _{min} : ↓ 56% C _{max} : ↓ 20% Mijiedarbība ar tenofovīra alafenamīdu nav pētīta. Vienlaicīga rifabutīna lietošana var samazināt tenofovīra alafenamīda koncentrāciju plazmā.	Vienlaicīga lietošana nav ieteicama, jo paredzama tenofovīra alafenamīda koncentrācijas samazināšanās.

Zāles pēc terapeitiskajām grupām/iespējamais mijiedarbības mehānisms	Ietekme uz zāļu līmeni. Vidējās AUC, C _{max} , C _{min} izmaiņas procentos	Ieteikumi lietošanai vienlaicīgi ar Biktarvy
Rifapentīns (CYP3A un P-gp inducēšana)	Mijiedarbība nav pētīta ne ar vienu no Biktarvy sastāvdaļām. Vienlaicīga rifapentīna lietošana var samazināt biktegravīra un tenofovīra alafenamīda koncentrāciju plazmā.	Vienlaicīga lietošana nav ieteicama.
HIV-1 pretvīrusu zāles		
Atazanavīrs (300 mg reizi dienā), kobicistats (150 mg reizi dienā), biktegravīrs ¹ (CYP3A, UGT1A1 un P-gp/BCRP inhibīcija)	Biktegravīrs: AUC: ↑ 306% C _{max} : ↔	Vienlaicīga lietošana nav ieteicama.
Atazanavīrs (400 mg reizi dienā), biktegravīrs ¹ (CYP3A un UGT1A1 inhibīcija)	Biktegravīrs: AUC: ↑ 315% C _{max} : ↔	
Pretvīrusu līdzekļi C hepatīta ārstēšanai		
Ledipasvīrs/sofosbuvīrs (90 mg/400 mg reizi dienā), biktegravīrs/emtricitabīns/tenofovīra alafenamīds ²	Biktegravīrs: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Emtricitabīns: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Tenofovīra alafenamīds: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Ledipasvīrs: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Sofosbuvīrs: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Sofosbuvīra metabolīts GS-331007: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Vienlaicīgas lietošanas gadījumā devas pielāgošana nav nepieciešama.

Zāles pēc terapeitiskajām grupām/iespējamais mijiedarbības mehānisms	Ietekme uz zāļu līmeni. Vidējās AUC, C _{max} , C _{min} izmaiņas procentos	Ieteikumi lietošanai vienlaicīgi ar Biktarvy
Sofosbuvīrs/velpatasvīrs/voksilaprevīrs (400/100/100 + 100 mg ³ reizi dienā), biktegravīrs/emtricitabīns/tenofovīra alafenamīds (P-gp/BCRP inhibīcija)	Biktegravīrs: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Emtricitabīns: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Tenofovīra alafenamīds: AUC: ↑ 57% C _{max} : ↑ 28% Sofosbuvīrs: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Sofosbuvīra metabolīts GS331007: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Velpatasvīrs: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Voksilaprevīrs: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Vienlaicīgas lietošanas gadījumā devas pielāgošana nav nepieciešama.
Pretsēnīšu līdzekļi		
Vorikonazols (300 mg divas reizes dienā), biktegravīrs ¹ (CYP3A inhibīcija)	Biktegravīrs: AUC: ↑ 61% C _{max} : ↔	Vienlaicīgas lietošanas gadījumā devas pielāgošana nav nepieciešama.
Itrakonazols Posakonazols (P-gp/BCRP inhibīcija)	Mijiedarbība nav pētīta ne ar vienu no Biktarvy sastāvdaļām. Vienlaicīga itrakonazola vai posakonazola lietošana var palielināt biktegravīra koncentrāciju plazmā.	
Makrolīdi		
Azitromicīns Klaritromicīns (P-pg inhibīcija)	Mijiedarbība nav pētīta. Vienlaicīga azitromicīna vai klaritromicīna lietošana var palielināt biktegravīra koncentrāciju plazmā.	Ieteicams ievērot piesardzību, jo šīm zālēm ir iespējama ietekme uz biktegravīru, kas ir Biktarvy sastāvdaļa.
PRETKRAMPJU LĪDZEKĻI		
Karbamazepīns (titrēts no 100 mg līdz 300 mg divas reizes dienā), emtricitabīns/tenofovīra alafenamīds ⁴ (CYP3A, UGT1A1 un P-gp inducēšana)	Tenofovīra alafenamīds: AUC: ↓ 54% C _{max} : ↓ 57% Mijiedarbība ar biktegravīru nav pētīta. Vienlaicīga karbamazepīna lietošana var palielināt biktegravīra koncentrāciju plazmā.	Vienlaicīga lietošana nav ieteicama.

Zāles pēc terapeitiskajām grupām/iespējamais mijiedarbības mehānisms	Ietekme uz zāļu līmeni. Vidējās AUC, C_{max}, C_{min} izmaiņas procentos	Ieteikumi lietošanai vienlaicīgi ar Biktarvy
Okskarbazepīns Fenobarbitāls Fenitoīns (CYP3A, UGT1A1 un P-gp inducēšana)	Mijiedarbība nav pētīta ne ar vienu no Biktarvy sastāvdaļām. Vienlaicīga okskarbazepīna, fenobarbitāla vai fenitoīna lietošana var samazināt biktegravīra un tenofovīra alafenamīda koncentrāciju plazmā.	Vienlaicīga lietošana nav ieteicama.
ANTACĪDI, PIEDEVAS UN BUFERVIELU LĪDZEKĻI		
Magniju/alumīniju saturoša antacīda suspensija (20 ml vienreizējā deva ⁵), biktegravīrs (Helācija ar polivalentiem katjoniem)	Biktegravīrs (antacīda suspensija pirms 2 stundām, tukšā dūšā): AUC: ↓ 52% C_{max}: ↓ 58% Biktegravīrs (antacīda suspensija pēc 2 stundām, tukšā dūšā): AUC: ↔ C_{max}: ↔ Biktegravīrs (vienlaicīga lietošana, tukšā dūšā): AUC: ↓ 79% C_{max}: ↓ 80% Biktegravīrs (vienlaicīga lietošana ar uzturu): AUC: ↓ 47% C_{max}: ↓ 49%	<i>Pacientēm, kurām nav iestājusies grūtniecība:</i> Biktarvy nedrīkst lietot vienlaicīgi ar antacīdiem vai uztura bagātinātājiem, kas satur magniju un/vai alumīniju, jo ir paredzams, ka ievērojami samazināsies biktegravīra iedarbība (skatīt 4.4. apakšpunktu). Biktarvy ir jālieto vismaz 2 stundas pirms vai kopā ar uzturu 2 stundas pēc magniju un/vai alumīniju saturošu antacīdu vai uztura bagātinātāju lietošanas. <i>Pacientēm grūtniecības laikā:</i> Biktarvy jālieto vismaz 2 stundas pirms vai 6 stundas pēc alumīniju un/vai magniju saturošu antacīdu vai uztura bagātinātāju lietošanas neatkarīgi no pārtikas uzņemšanas.
Cinks (Helācija ar polivalentiem katjoniem)	Mijiedarbība nav pētīta ne ar vienu no Biktarvy sastāvdaļām. Vienlaicīga lietošana var samazināt biktegravīra koncentrāciju plazmā.	<i>Pacientēm, kurām nav iestājusies grūtniecība:</i> Biktarvy ir jālieto vismaz 2 stundas pirms perorāli lietojamām zālēm vai uztura bagātinātājiem, kas satur cinku, vai arī tas jebkurā laikā jālieto kopā ar uzturu. <i>Pacientēm grūtniecības laikā:</i> Biktarvy jālieto vismaz 2 stundas pirms vai 6 stundas pēc cinku saturošu perorāli lietojamu zāļu vai uztura bagātinātāju lietošanas. Vai arī Biktarvy un cinku saturošas perorāli lietojamās zāles vai uztura bagātinātājus var lietot kopā ar pārtiku jebkurā laikā.

Zāles pēc terapeitiskajām grupām/iespējamais mijiedarbības mehānisms	Ietekme uz zāļu līmeni. Vidējās AUC, C_{max}, C_{min} izmaiņas procentos	Ieteikumi lietošanai vienlaicīgi ar Biktarvy
Dzelzs fumarāts (324 mg vienreizējā deva), biktgravīrs (Helācija ar polivalentiem katjoniem)	Biktgravīrs (vienlaicīga lietošana, tukšā dūšā): AUC: ↓ 63% C _{max} : ↓ 71% Biktgravīrs (vienlaicīga lietošana ar uzturu): AUC: ↔ C _{max} : ↓ 25%	<i>Pacientēm, kurām nav iestājusies grūtniecība:</i> Biktarvy ir jālieto vismaz 2 stundas pirms perorāli lietojamām zālēm vai uztura bagātinātājiem, kas satur dzelzi, vai arī tas jebkurā laikā jālieto kopā ar uzturu. <i>Pacientēm grūtniecības laikā:</i> Biktarvy jālieto vismaz 2 stundas pirms vai 6 stundas pēc dzelzi saturošu perorāli lietojamu zāļu vai uztura bagātinātāju lietošanas. Vai arī Biktarvy un dzelzi saturošas perorāli lietojamās zāles vai uztura bagātinātājus var lietot kopā ar pārtiku jebkurā laikā.
Kalcija karbonāts (1200 mg vienreizējā deva), biktgravīrs (Helācija ar polivalentiem katjoniem)	Biktgravīrs (vienlaicīga lietošana, tukšā dūšā): AUC: ↓ 33% C _{max} : ↓ 42% Biktgravīrs (vienlaicīga lietošana ar uzturu): AUC: ↔ C _{max} : ↔	<i>Pacientēm, kurām nav iestājusies grūtniecība:</i> Biktarvy un kalciju saturošas perorāli lietojamās zāles vai uztura bagātinātājus var lietot kopā, neatkarīgi no uztura. <i>Pacientēm grūtniecības laikā:</i> Biktarvy jālieto vismaz 2 stundas pirms vai 6 stundas pēc kalciju saturošu perorāli lietojamu zāļu vai uztura bagātinātāju lietošanas. Vai arī Biktarvy un kalciju saturošas perorāli lietojamās zāles vai uztura bagātinātājus var lietot kopā ar pārtiku jebkurā laikā.
Sukralfāts (Helācija ar polivalentiem katjoniem)	Mijiedarbība nav pētīta ne ar vienu no Biktarvy sastāvdaļām. Vienlaicīga lietošana var samazināt biktgravīra koncentrāciju plazmā.	Vienlaicīga lietošana nav ieteicama.
ANTIDEPRESANTI		
Sertralīns (50 mg vienreizējā deva), tenofovīra alafenamīds ⁶	Tenofovīra alafenamīds: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Sertralīns: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Nav sagaidāma mijiedarbība ar biktgravīru un emtricitabīnu.	Vienlaicīgas lietošanas gadījumā devas pielāgošana nav nepieciešama.
IMŪNSUPRESANTI		
Ciklosporīns (i.v. vai perorāli) (P-gp inhibīcija)	Mijiedarbība nav pētīta ne ar vienu no Biktarvy sastāvdaļām. Paredzams, ka vienlaicīga ciklosporīna lietošana (i.v. vai perorāla) palielinās gan biktgravīra, gan tenofovīra alafenamīda koncentrāciju plazmā.	Vienlaicīga ciklosporīna lietošana (i.v. vai perorāla) nav ieteicama. Ja ir nepieciešama šī kombinācija, ir jāveic klīniska un bioloģiska novērošana, it īpaši nieru darbības novērošana.

Zāles pēc terapeitiskajām grupām/iespējamais mijiedarbības mehānisms	Ietekme uz zāļu līmeni. Vidējās AUC, C _{max} , C _{min} izmaiņas procentos	Ieteikumi lietošanai vienlaicīgi ar Biktarvy
PERORĀLIE PRETDIABĒTA LĪDZEKĻI		
Metformīns (500 mg divreiz dienā), biktēgravīrs/emtricitabīns/tenofovīra alafenamīds (OCT2/MATE1 inhibīcija)	Metformīns: AUC: ↑ 39% C _{min} : ↑ 36% C _{max} : ↔	Vienlaicīgas lietošanas gadījumā devas pielāgošana nav nepieciešama pacientiem ar normālu nieru darbību. Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem, uzsākot biktēgravīra vienlaicīgu lietošanu ar metformīnu, ir jāapsver rūpīga novērošana, jo šiem pacientiem ir palielināts laktātacidozes risks. Ja nepieciešams, jāapsver metformīna devas pielāgošana.
PERORĀLIE KONTRACEPTĪVIE LĪDZEKĻI		
Norgestimāts (0,180/0,215/0,250 mg reizi dienā)/ etinilestradiols (0,025 mg reizi dienā), biktēgravīrs ¹	Norelgestromīns: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Vienlaicīgas lietošanas gadījumā devas pielāgošana nav nepieciešama.
Norgestimāts (0,180/0,215/0,250 mg reizi dienā)/etinilestradiols (0,025 mg reizi dienā), emtricitabīns/tenofovīra alafenamīds ⁴	Norgestrels: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Etinilestradiols: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	
NOMIERINOŠIE/MIEGA LĪDZEKĻI		
Midazolāms (2 mg, perorāls sīrups, vienreizējā deva), biktēgravīrs/emtricitabīns/tenofovīra alafenamīds	Midazolāms: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Vienlaicīgas lietošanas gadījumā devas pielāgošana nav nepieciešama.

1 Šis pētījums tika veikts, lietojot biktegravīru 75 mg vienreizējā devā.

2 Šis pētījums tika veikts, lietojot biktegravīru/emtricitabīnu/tenofovīra alafenamīdu 75/200/25 mg reizi dienā.

3 Pētījums veikts ar papildu voksilaprevīru 100 mg, lai sasniegtu voksilaprevīra koncentrāciju, kāda ir sagaidāma HCV inficētiem pacientiem.

4 Šis pētījums tika veikts, izmantojot emtricitabīnu/tenofovīra alafenamīdu 200/25 mg reizi dienā.

5 Maksimālā stipruma antacīds saturēja 80 mg alumīnija hidroksīda, 80 mg magnija hidroksīda un 8 mg simetikona vienā mililitrā.

6 Šajā pētījumā tika izmantots elvitegravīrs/kobicistats/emtricitabīns/tenofovīra alafenamīds 150/150/200/10 mg reizi dienā.

Pamatojoties uz zāļu mijiedarbības pētījumiem, kas veikti ar Biktarvy vai Biktarvy sastāvdaļām, nav sagaidāma klīniski nozīmīga mijiedarbība ar šādām zālēm: amlodipīnu, atorvastatīnu, buprenorfīnu, drospirenonu, famciklovīru, famotidīnu, flutikazonu, metadonu, naloksonu, norbuprenorfīnu, omeprazolu vai rosuvastatīnu.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par lielu skaitu (vairāk kā 1000 grūtniecības iznākumu) sieviešu grūtniecības laikā neuzrāda ne emtricitabīna vai tenofovīra alafenamīda radītas malformācijas, ne toksisku ietekmi uz augli/jaundzimušo. Dati par vidēju skaitu (300-1000 grūtniecības iznākumu) sieviešu grūtniecības laikā neuzrāda ne biktegravīra radītas malformācijas, ne toksisku ietekmi uz augli/jaundzimušo.

Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu emtricitabīna kaitīgu ietekmi saistītu ar auglības rādītājiem, grūtniecību, augļa attīstību, dzemdībām vai postnatālo attīstību. Atsevišķi lietota

biktegravīra un tenofovīra alafenamīda pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda kaitīgu ietekmi uz auglības rādītājiem, grūtniecību vai augļa attīstību (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Pētījumā pacientēm grūtniecības laikā, kuras saņēma Biktarvy, biktegravīra, emtricitabīna un tenofovīra alafenamīda ietekme grūtniecības laikā bija mazāka (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Tāpēc Biktarvy lietošana grūtniecības laikā pieļaujama, ja iespējamais ieguvums atsver iespējamo risku auglim. Turklāt tāpat ir stingri jāuzrauga vīrusu slodze atbilstoši noteiktajām terapijas vadlīnijām.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai biktegravīrs izdalās cilvēka pienā. Emtricitabīns izdalās cilvēka pienā. Pamatojoties uz publicētajiem datiem, tenofovīra alafenamīds mātes pienā izdalās nelielos daudzumos. Relatīvā zīdaiņa deva (RZD) tiek lēsta zem 0,1% no mātes ķermeņa masas koriģētās devas. Pētījumos ar dzīvniekiem biktegravīrs tika noteikts žurku mazuļu plazmā, kuri zīd mātes pienu, kas visdrīzāk liecina par biktegravīra atrašanos pienā bez ietekmes uz mazuļiem, kuri zīd pienu.

Informācija par visu Biktarvy sastāvdaļu ietekmi uz jaundzimušajiem/zīdaiņiem nav pietiekama, tāpēc Biktarvy nedrīkst lietot barošanas ar krūti laikā.

Lai izvairītos no HIV pārnesšanas zīdāim, sievietēm ar HIV nav ieteicams barot bērnu ar krūti.

Fertilitāte

Dati par Biktarvy ietekmi uz cilvēku fertilitāti nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda biktegravīra, emtricitabīna un tenofovīra alafenamīda ietekmi uz pārošanos vai fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Biktarvy maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacienti jāinformē, ka ārstēšanas laikā ar Biktarvy sastāvdaļām ir ziņots par reiboni (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Klīniskajos pētījumos ar iepriekš neārstētiem pacientiem, kas saņēma Biktarvy, visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības dubultmaskētajā fāzē (144. nedēļā) bija galvassāpes (5%), caureja (5%) un slikta dūša (4%).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Nevēlamo blakusparādību novērtējums ir balstīts uz drošuma datiem, kas iegūti 2. un 3. fāzes pētījumos ar Biktarvy, un uz pēcreģistrācijas pieredzi. 2. tabulā minētās nevēlamās blakusparādības ir norādītas atbilstoši ķermeņa orgānu sistēmu klasifikācijai un sastopamības biežumam. Biežums definēts šādi: bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$) un reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$).

2. tabula. Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā¹

Sastopamības biežums	Nevēlamā blakusparādība
<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i>	
Retāk:	anēmija ²
<i>Psihiskie traucējumi</i>	
Bieži:	depresija, neparasti sapņi

Sastopamības biežums	Nevēlamā blakusparādība
Retāk:	domas par pašnāvību, pašnāvības mēģinājums (jo īpaši pacientiem ar depresiju vai psihisku slimību anamnēzē), trauksme, miega traucējumi
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>	
Bieži:	galvassāpes, reibonis
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>	
Bieži:	caureja, slikta dūša
Retāk:	vemšana, sāpes vēderā, dispepsija, vēdera uzpūšanās
<i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</i>	
Retāk:	hiperbilirubinēmija
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>	
Retāk:	angioedēma ^{3,4} , izsitumi, nieze, nātrene ⁴
Reti:	Stīvensa-Džonsona sindroms ⁵
<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i>	
Retāk:	artralģija
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i>	
Bieži:	nogurums
<i>Izmeklējumi</i>	
Bieži:	palielināta ķermeņa masa

- 1 Izņemot angioedēmu, anēmiju, nātreni un Stīvensa-Džonsona sindromu (skatīt 2.–5. zemsvītras piezīmi), visas nevēlamās blakusparādības tika noteiktas klīniskajos pētījumos ar Biktarvy. Biežums tika iegūts no Biktarvy 3. fāzes klīnisko pētījumu dubultmaskētās fāzes (144. nedēļas) ar iepriekš neārstētiem pacientiem (GS-US-380-1489 un GS-US-380-1490).
- 2 Šo nevēlamo blakusparādību nenovēroja emtricitabīnu + tenofovīra alafenamīdu saturošo zāļu klīniskajos pētījumos, bet novēroja emtricitabīna klīniskajos pētījumos vai pēcreģistrācijas pieredzē, lietojot kopā ar citām pretretrovīrusu zālēm.
- 3 Šo nevēlamo blakusparādību novēroja pēcreģistrācijas novērošanas laikā, lietojot emtricitabīnu saturošas zāles.
- 4 Šo nevēlamo blakusparādību novēroja pēcreģistrācijas novērošanas laikā, lietojot tenofovīra alafenamīdu saturošas zāles.
- 5 Šo nevēlamo blakusparādību novēroja pēcreģistrācijas novērošanas laikā, lietojot Biktarvy. Biežums ir aprēķināts kā 3/X, kur X apzīmē to pacientu kumulatīvo skaitu, kuri klīniskajos pētījumos saņēma Biktarvy (N=3963).

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Vielmaiņas raksturlielumi

Pretretrovīrusu terapijas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Imūnsistēmas reaktivācijas sindroms

HIV inficētiem pacientiem, kuriem, uzsākot CART, ir smags imūndeficīts, var parādīties iekaisuma reakcija uz asimptomātiskiem vai esošiem oportūniskajiem patogēnajiem mikroorganismiem. Ziņots arī par autoimūniem traucējumiem (piemēram, Greivsa slimību un autoimūnu hepatītu), tomēr ziņotais laiks līdz šādu traucējumu sākumam var būt atšķirīgs, un šie notikumi var veidoties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Osteonekroze

Ziņots par osteonekrozes gadījumiem, īpaši pacientiem ar vispārzināmiem riska faktoriem, progresējošu HIV slimību vai pakļautiem ilgstošai CART iedarbībai. Tās sastopamības biežums nav zināms (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Kreatinīna koncentrācijas serumā izmaiņas

Ir pierādīts, ka biktegravīrs palielina kreatinīna līmeni serumā, inhibējot kreatinīna sekrēciju, bet šīs izmaiņas netiek uzskatītas par klīniski nozīmīgām, jo tās neatbaido izmaiņas glomerulu filtrācijas ātrumā. Kreatinīna līmeņa pieaugums serumā notika līdz ārstēšanas 4. nedēļai un saglabājās nemainīgs līdz 144. nedēļai. Pētījumos GS-US-380-1489 un GS-US-380-1490, mediānais (Q1; Q3) seruma kreatinīna līmenis palielinājās par 0,11 (0,03; 0,19) mg/dl (9,7 [2,7; 16,8] μmol/l), 0,11 (0,04; 0,19) mg/dl (9,7 [3,5; 16,8] μmol/l) un 0,12 (0,06; 0,21) mg/dl (10,6 [5,3; 18,6] μmol/l) no sākumstāvokļa līdz 144. nedēļai attiecīgi Biktarvy, abakavīra/dolutedgravīra/lamivudīna un dolutedgravīra + emtricitabīna/tenofovīra alafenamīda grupās. Klīniskajos pētījumos līdz 144. nedēļai pacientiem, kas saņēma Biktarvy, zāļu lietošana netika pārtraukta nieru nevēlamo blakusparādību dēļ.

Bilirubīna līmeņa izmaiņas

Pētījumos GS-US-380-1489 un GS-US-380-1490 kopējā bilirubīna izmaiņas tika novērotas 17% iepriekš neārstētiem pacientiem, kas 144 nedēļas ilgi saņēma Biktarvy. Palielinājums galvenokārt bija 1. pakāpes (12%) un 2. pakāpes (4%) ($\geq 1,0$ līdz $2,5 \times$ normas augšējā robeža [NAR] un tas nebija saistīts ar aknu nevēlamām blakusparādībām vai citām novirzēm no normas laboratorijas izmeklējumu rādījumos, kas saistīti ar aknām. Pieciem pacientiem, kas saņēma Biktarvy (1%), bija 3. pakāpes bilirubīna līmeņa palielinājums, kas netika uzskatīts par saistītu ar pētāmajām zālēm. Biktarvy klīniskajos pētījumos līdz 144. nedēļai zāļu lietošana netika pārtraukta aknu nevēlamo blakusparādību dēļ.

Pediātriskā populācija

Biktarvy drošumu novērtēja 50 ar HIV-1 inficētiem pusaudžiem vecumā no 12 līdz < 18 gadiem (ķermeņa masa ≥ 35 kg) līdz 96. nedēļai (48 nedēļu pamata fāze un 48 nedēļu pagarinājums), 50 bērniem vecumā no 6 līdz < 12 gadiem (ķermeņa masa ≥ 25 kg) līdz 96. nedēļai (48 nedēļu pamata fāze un 48 nedēļu pagarinājums) un 22 bērniem ≥ 2 gadu vecumā (ķermeņa masa no ≥ 14 līdz < 25 kg) līdz 24. nedēļai nemaskētā klīniskajā pētījumā (GS-US-380-1474). Šajā pētījumā pediātriskiem pacientiem ar HIV-1 vecumā no 2 gadiem nenovēroja jaunas nevēlamas blakusparādības, salīdzinot ar pieaugušajiem pacientiem ar HIV-1. Šajā pētījumā neievāca datus par kaulu minerālvielu blīvumu. Ir ziņots par mugurkaula KMB un TBLH samazināšanos $\geq 4\%$ apmērā pediātriskiem pacientiem, kuri 48 nedēļas saņēma citas tenofovīra alafenamīdu saturošas zāles (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Citas īpašas pacientu grupas

Pacienti, kuri vienlaicīgi inficēti ar B hepatītu

16 pacientiem, kas vienlaicīgi bija inficēti ar HIV/HBV un kas lietoja Biktarvy (8 iepriekš neārstēti pieaugušie ar HIV/HBV pētījumā GS-US-380-1490; 8 pieaugušie ar nomāktu HIV/HBV pētījumā GS-US-380-1878), Biktarvy drošuma profils bija līdzīgs pacientiem ar HIV-1 monoinfekciju (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Gados vecāki cilvēki

Pētījumos GS-US-380-1844, GS-US-380-1878 un fokusētā pētījumā GS-US-380-4449 ar ≥ 65 gadus veciem pacientiem (novērtējot 86 ar HIV-1 inficētus pacientus ≥ 65 gadus vecus, ar vīrusa supresiju) tika iekļauti 111 pacienti ≥ 65 gadus veci, kuri saņēma Biktarvy. Šiem pacientiem netika novērotas atšķirības Biktarvy drošuma profilā.

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Emtricitabīna + tenofovīra alafenamīda drošums tika novērtēts vienas grupas nemaskētā klīniskajā pētījumā (GS-US-292-1825), kurā 55 HIV-1 pacienti ar viroloģisku nomākumu un nieru slimību terminālā stadijā ($eGFR_{CG} < 15$ ml/min.), kuriem tika veikta hemodialīze, 96 nedēļas saņēma emtricitabīnu + tenofovīra alafenamīdu kombinācijā ar elvitegravīru + kobicistatu kā fiksētas devas kombinēto tableti. Pētījuma GS-US-292-1825 pagarinājuma fāzē 10 pacienti uzsāka Biktarvy lietošanu un lietoja šīs zāles 48 nedēļas. Šajā pētījumā pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā, kuriem veica hemodialīzi, netika konstatētas papildu blakusparādības (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Grūtniecība

Biktarvy novērtēja klīniskajā pētījumā 33 ar HIV-1 inficētām pieaugušām sievietēm, kurām novērojama viroloģiskā supresija (HIV-1 RNS < 50 kopijas/ml) un kuras saņēma 50 mg/200 mg/250 mg Biktarvy vienu reizi dienā no otrā vai trešā trimestra līdz pat laikam pēc dzemdībām. Netika konstatētas jaunas ar drošumu saistītas atrades, salīdzinot ar Biktarvy zināmo drošuma profilu ar HIV-1 inficētiem pieaugušajiem.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Ja notiek pārdozēšana, jāuzrauga, vai pacientam nerodas toksicitātes pazīmes (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ārstēšana Biktarvy pārdozēšanas gadījumā ietver vispārējus uzturošus pasākumus, arī organisma stāvokļa svarīgāko rādītāju uzraudzīšanu un pacienta klīniskā stāvokļa novērošanu.

Nav noteikts specifisks antidots Biktarvy pārdozēšanas gadījumā. Biktegravīram ir augsta saistība ar plazmas proteīniem, tāpēc tā nozīmīga izvadīšana ar hemodialīzi vai peritoneālo dialīzi ir maz ticama. Emtricitabīnu var izvadīt ar hemodialīzi, kas izvada aptuveni 30% emtricitabīna devas 3 stundu ilgā dialīzes periodā, kas uzsāks 1,5 stundas laikā kopš emtricitabīna lietošanas. Tenofovīru var efektīvi izvadīt no organisma ar hemodialīzes palīdzību, un ekstrakcijas koeficients ir aptuveni 54%. Nav zināms, vai emtricitabīnu un tenofovīru var izvadīt no organisma ar peritoneālo dialīzi.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretvīrusu līdzekļi sistēmiskai lietošanai; pretvīrusu līdzekļi HIV infekcijas ārstēšanai, kombinācijas. ATĶ kods: J05AR20

Darbības mehānisms un farmakodinamiskā iedarbība

Biktegravīrs ir integrāzes ķēdes pārnese inhibitora (*integrase strand transfer inhibitor*, INSTI), kas piesaistās integrāzes aktīvajai vietai un bloķē retrovīrusa dezoksiribonukleīnskābes (DNS) integrācijas ķēdes pārnese soli, kas ir būtisks HIV replikācijas ciklam. Biktegravīrs darbojas pret HIV-1 un HIV-2.

Emtricitabīns ir nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitors (NRTI) un 2'-deoksicitidīna analogs. Emtricitabīnu fosforilē šūnu enzīmi, veidojot emtricitabīna trifosfātu. Emtricitabīna trifosfāts inhibē HIV replikāciju, ar HIV reversās transkriptāzes (RT) starpniecību iekļaujoties vīrusa DNS, izraisot DNS ķēdes pārrāvumu. Emtricitabīns darbojas pret HIV-1, HIV-2 un HBV.

Tenofovīra alafenamīds ir nukleotīdu reversās transkriptāzes inhibitors (NtRTI) un tenofovīra (2'-deoksiaденоzinā monofosfāta analogs) fosfonamidāta priekšzāles. Tenofovīra alafenamīds spēj iekļūt šūnās un, tā kā tam raksturīga lielāka stabilitāte plazmā un intracelulārā aktivācija, hidrolizējoties A katepsīna ietekmē, tas efektīvāk nekā tenofovīra disoproksils spēj ievadīt tenofovīru perifēro asiņu mononukleārajās šūnās (PAMŠ) (arī limfocītos un citās HIV mērķšūnās) un makrofāgos. Pēc tam šūnā esošais tenofovīrs tiek fosforilēts līdz farmakoloģiski aktīvajam metabolītam tenofovīra difosfātam. Tenofovīra difosfāts inhibē HIV replikāciju, ar HIV RT starpniecību iekļaujoties vīrusa DNS un izraisot DNS ķēdes pārrāvumu. Tenofovīrs darbojas pret HIV-1, HIV-2 un HBV.

Pretvīrusu aktivitāte *in vitro*

Biktegravīra pretvīrusu aktivitāte pret laboratorijā un klīniski iegūtiem HIV-1 izolātiem tika novērtēta limfoblastu šūnu līnijās, PAMŠ, primārās monocītu/makrofāgu šūnās un CD4+ T limfocītos. 50% efektīvās koncentrācijas (EC₅₀) vērtības biktegravīram bija robežās no < 0,05 līdz 6,6 nM. Proteīnu pielāgotā biktegravīra EC₉₅ bija 361 nM (0,162 µg/ml) savvaļas tipa HIV-1 vīrusam. Biktegravīrs uzrādīja pretvīrusu aktivitāti šūnu kultūrā pret HIV-1 grupu (M, N, O), ieskaitot apakštipes A, B, C, D, E, F un G (EC₅₀ vērtības robežās no < 0,05 līdz 1,71 nM), un iedarbību pret HIV-2 (EC₅₀ = 1,1 nM).

Emtricitabīna pretvīrusu aktivitāte pret laboratorijā un klīniski iegūtiem HIV-1 izolātiem tika novērtēta limfoblastoīdu šūnu līnijās, MAGI CCR5 šūnu līnijā un PAMŠ. Emtricitabīna EC₅₀ vērtības bija robežās no 0,0013 līdz 0,64 µM. Emtricitabīns uzrādīja pretvīrusu aktivitāti šūnu kultūrā pret HIV-1 A, B, C, D, E, F un G apakštipes (EC₅₀ vērtības robežās no 0,007 līdz 0,075 µM) un arī pret specifiskiem HIV-2 celmiem (EC₅₀ vērtības robežās no 0,007 līdz 1,5 µM).

Tenofovīra alafenamīda pretvīrusu aktivitāte pret laboratorijas un klīniski iegūtiem HIV-1 B apakštipa izolātiem tika novērtēta limfoblastoīdu šūnu līnijās, PAMŠ, primārās monocītu/makrofāgu šūnās un CD4+ T limfocītos. Tenofovīra alafenamīds EC₅₀ vērtības bija robežās no 2,0 līdz 14,7 nM. Tenofovīra alafenamīds uzrādīja pretvīrusu aktivitāti šūnu kultūrā pret visām HIV-1 grupām (M, N, O), arī pret A, B, C, D, E, F un G apakštipiem (EC₅₀ vērtības robežās no 0,10 līdz 12,0 nM), un iedarbību pret HIV-2 (EC₅₀ vērtības robežās no 0,91 līdz 2,63 nM).

Rezistence

In vitro

HIV-1 izolāti ar samazinātu jutību pret biktegravīru tika izdalīti šūnu kultūrā. Vienā atlasē radās aminoskābju substitūcijas M50I un R263K un fenotipiskā jutība pret biktegravīru samazinājās 1,3; 2,2 un 2,9 reizes attiecīgi M50I, R263K un M50I + R263K substitūcijām. Otrā atlasē radās aminoskābju substitūcijas T66I un S153F un fenotipiskā jutība pret biktegravīru izmainījās 0,4; 1,9 un 0,5 reizes attiecīgi T66I, S153F un T66I + S153F substitūcijām.

HIV-1 izolāti ar samazinātu jutību pret emtricitabīnu tika izdalīti šūnu kultūrā un bija ar M184V/I mutācijām HIV-1 RT.

HIV-1 izolāti ar samazinātu jutību pret tenofovīra alafenamīdu tika izdalīti šūnu kultūrā un bija ar K65R mutāciju HIV-1 RT, turklāt tika pārejoši novērota K70E mutācija HIV-1 RT. HIV-1 izolāti ar K65R mutāciju ir zema līmeņa samazināta jutība pret abakavīru, emtricitabīnu, tenofovīru un lamivudīnu. *In vitro* zāļu rezistences izdalīšanas pētījumi ar tenofovīra alafenamīdu nav uzrādījuši augsta līmeņa rezistences attīstību pēc ilgstošas kultūru audzēšanas.

In vivo

Starp pacientiem, kas iepriekš nebija saņēmuši ārstēšanu (pētījumi GS-US-380-1489 un GS-US-380-1490), līdz dubultmaskētās fāzes 144. nedēļai vai nemaskētā pagarinājuma fāzes 96. nedēļai nevienam pacientam, kas saņēma Biktarvy un kam bija HIV-1 RNS ≥ 200 kopijas/ml laikā, kad tika apstiprināta viroloģiskā neveiksme, vai agrīni pārtraucot zāļu lietošanu, nebija ar ārstēšanu izraisītas genotipiskas vai fenotipiskas HIV-1 rezistences pret biktegravīru, emtricitabīnu vai tenofovīra alafenamīdu galīgās rezistences analīzes populācijā ($n = 11$, par kuriem bija pieejami dati). Uzsākot pētījumu, vienam iepriekš neārstētam pacientam bija iepriekš esošas ar INSTI rezistenci saistītas mutācijas Q148H + G140S un no 4. līdz 144. nedēļai bija HIV-1 RNS < 50 kopijas/ml. Turklāt 6 pacientiem bija iepriekš esoša ar INSTI rezistenci saistīta mutācija T97A, un visiem šiem pacientiem bija HIV-1 RNS < 50 kopijas/ml 144. nedēļā vai pēdējās vizītes laikā.

Starp pacientiem, kuriem bija vīrusu supresija (pētījumi GS-US-380-1844 un GS-US-380-1878), nevienam pacientam, kas saņēma Biktarvy un kam bija HIV-1 RNS ≥ 200 kopijas/ml laikā, kad tika apstiprināta viroloģiskā neveiksme, 48. nedēļā vai agrīni pārtraucot zāļu lietošanu nebija ar ārstēšanu izraisītas genotipiskas vai fenotipiskas HIV-1 rezistences pret biktegravīru, emtricitabīnu vai tenofovīra alafenamīdu galīgās rezistences analīzes populācijā ($n = 2$).

Krusteniskā rezistence

Biktegravīra jutīgums tika atkārtoti pārbaudīts pret 64 INSTI rezistentiem klīniskajiem izolātiem (20 ar vienu substitūciju un 44 ar 2 vai vairāk substitūcijām). Starp tām visiem izolātiem ar vienu un divām mutācijām bez Q148H/K/R un 10 no 24 izolātiem ar Q148H/K/R ar papildu INSTI rezistenci saistītām substitūcijām bija $\leq 2,5$ reizes samazināta jutība pret biktegravīru; $> 2,5$ reizes samazināta jutība pret biktegravīru bija atklāta 14 no 24 izolātiem, kas saturēja G140A/C/S un Q148H/R/K substitūcijas integrāzē. Starp tiem 9 no 14 izolātiem bija papildu mutācijas L74M, T97A vai E138A/K pozīcijās. Citā pētījumā izolātiem ar vietas mērķētām mutācijām G118R un T97A+G118R bija attiecīgi 3,4 un 2,8 reizes samazināta jutība pret biktegravīru. Šo *in vitro* krusteniskās rezistences datu nozīmīgums vēl ir jāapstiprina klīniskajā praksē.

Biktegravīrs uzrādīja līdzvērtīgu pretvīrusu aktivitāti pret 5 nenuklozīdu reversās transkriptāzes inhibitoru (NNRTI) rezistentiem, 3 NRTI rezistentiem un 4 proteāzes inhibitoru (PI) rezistentiem HIV-1 mutantu kloniem salīdzinot ar savvaļas tipa celmiem.

Pret emtricitabīnu rezistenti vīrusi ar M184V/I substitūciju bija krusteniski rezistenti pret lamivudīnu, bet saglabāja jutību pret didanozīnu, stavudīnu, tenofovīru un zidovudīnu.

K65R un K70E mutācijas izraisa samazinātu jutību pret abakavīru, didanozīnu, lamivudīnu, emtricitabīnu un tenofovīru, taču šādi vīrusi saglabā jutību pret zidovudīnu. Multinukleozīdu rezistents HIV-1 ar T69S divkārtšo ievietošanas mutāciju vai ar Q151M mutācijas kompleksu, ieskaitot K65R, uzrādīja samazinātu jutību uz tenofovīra alafenamīdu.

Klīniskie dati

Biktarvy efektivitāte un drošums HIV-1 inficētiem iepriekš neārstētiem pieaugušiem pacientiem ir balstīti uz datiem, kas iegūti no diviem 48 nedēļu un 144 nedēļu ilgiem randomizētiem, dubultmaskētiem, aktīvā salīdzinātāja kontrolētiem pētījumiem GS-US-380-1489 (n = 629) un GS-US-380-1490 (n = 645). Turklāt ir pieejami papildu dati par efektivitāti un drošumu pieaugušajiem, kuri saņēma nemaskētu Biktarvy papildu 96 nedēļas pēc 144. nedēļas šo pētījumu izvēles pagarinājuma fāzē (n = 1025).

Biktarvy efektivitāte un drošums HIV-1 inficētiem pieaugušajiem pacientiem ar vīrusu supresiju ir balstīti uz datiem, kas iegūti no diviem 48 nedēļu ilgiem randomizētiem, dubultmaskētiem, aktīvā salīdzinātāja kontrolētiem pētījumiem GS-US-380-1844 (n = 563) un randomizēta, nemaskēta, aktīvā salīdzinātāja kontrolēta pētījuma GS-US-380-1878 (n = 577).

HIV-1 inficēti pacienti, kas iepriekš nav saņēmuši ārstēšanu

Pētījumā GS-US-380-1489 pacienti tika randomizēti attiecībā 1:1, lai saņemtu biktegravīru/emtricitabīnu/tenofovīra alafenamīdu (B/F/TAF) (n = 314) vai abakavīru/dolutegravīru/lamivudīnu (600/50/300 mg) (n = 315) reizi dienā. Pētījumā GS-US-380-1490 pacienti tika randomizēti attiecībā 1:1, lai saņemtu B/F/TAF (n = 320) vai dolutegravīru + emtricitabīnu/tenofovīra alafenamīdu (50+200/25 mg) (n = 325) reizi dienā.

Pētījumos GS-US-380-1489 un GS-US-380-1490 vidējais vecums bija 35 gadi (robežās 18–77), 89% bija vīrieši, 58% bija baltās rases, 33% bija melnās rases un 3% bija aziāti. Divdesmit četri procenti (24%) pacientu sevi identificēja kā spāņu/latīņamerikāņu izcelsmes. Dažādu apakštipu prevalence bija līdzīga visās trijās ārstēšanas grupās, un B apakštips bija pārsvarā abās grupās; 11% nebija B apakštips. Vidējā sākumstāvokļa HIV-1 RNS līmenis plazmā bija 4,4 log₁₀ kopijas/ml (robežās 1,3–6,6). Vidējais sākumstāvokļa CD4+ šūnu skaits bija 460 šūnas/mm³ (robežās 0–1636) un 11% pacientu bija CD4+ šūnu skaits mazāks par 200 šūnām/mm³. Astoņpadsmit procentiem pacientu sākumstāvokļa vīrusa slodze bija lielāka par 100 000 kopijām/ml. Abos pētījumos pacienti tika stratificēti pēc sākumstāvokļa HIV-1 RNS līmenī (ne vairāk par 100 000 kopijām/ml, vairāk par 100 000 kopijām/ml līdz ne vairāk par 400 000 kopijām/ml, vai vairāk par 400 000 kopijām/ml), pēc CD4+ šūnu skaita (mazāk par 50 šūnām/μl, 50–199 šūnas/μl, vai ne mazāk par 200 šūnām/μl) un pēc reģiona (ASV vai ārpus ASV).

Terapijas iznākumi pētījumā GS-US-380-1489 un GS-US-380-1490 48. un 144. nedēļā ir parādīti 3. tabulā.

3. tabula. Apkopoti dati par viroloģisko iznākumu GS-US-380-1489 un GS-US-380-1490 pētījumos 48.^a un 144.^b nedēļā

	48. nedēļa			144. nedēļa		
	B/F/TAF (n = 634) ^c	ABC/DTG/ 3TC (n = 315) ^d	DTG + F/TAF (n = 325) ^e	B/F/TAF (n = 634) ^c	ABC/DTG/ 3TC (n = 315) ^d	DTG + F/TAF (n = 325) ^e
HIV-1 RNS < 50 kopijas/ml	91%	93%	93%	82%	84%	84%
Ārstēšanas atšķirība (95% TI) B/F/TAF pret salīdzinātāju	-	-2,1% (-5,9% līdz 1,6%)	-1,9% (-5,6% līdz 1,8%)	-	-2,7% (-7,8% līdz 2,4%)	-1,9% (-7,0% līdz 3,1%)
HIV-1 RNS ≥ 50 kopijas/ml^f	3%	3%	1%	3%	3%	3%
Nav datu par viroloģisko iznākumu 48. vai 144. nedēļas logā	6%	4%	6%	16%	13%	13%
Pārtraukta pētījuma zāļu lietošana nevēlamās blakusparādības vai nāves dēļ ^g	< 1%	1%	1%	2%	2%	3%
Pārtraukta pētījuma zāļu lietošana citu iemeslu dēļ, un pēdējos pieejamajos datos HIV-1 RNS < 50 kopijas/ml ^h	4%	3%	4%	13%	11%	9%
Trūkst datu par laika logu, bet pētījuma zāles tika lietotas	2%	< 1%	1%	1%	< 1%	1%
Pacientu ar HIV-1 RNS < 50 kopijas/ml īpatsvars (%) katrā apakšgrupā						
Pēc sākumstāvokļa vīrusa slodzes						
≤ 100 000 kopijas/ml	92%	94%	93%	82%	86%	84%
> 100 000 kopijas/ml	87%	90%	94%	79%	74%	83%
Pēc sākumstāvokļa CD4+ šūnu skaita						
< 200 šūnas/mm ³	90%	81%	100%	80%	69%	91%
≥ 200 šūnas/mm ³	91%	94%	92%	82%	86%	83%
HIV-1 RNS < 20 kopijas/ml	85%	87%	87%	78%	82%	79%

ABC = abakavīrs DTG = dolutegravīrs 3TC = lamivudīns F/TAF = emtricitabīns/tenofovirā alafenamīds

a 48. nedēļas logs ilga no 295. līdz 378. dienai (ieskaitot).

b 144. nedēļas logs ilga no 967. līdz 1050. dienai (ieskaitot).

c Apvienots no pētījuma GS-US-380-1489 (n = 314) un pētījuma GS-US-380-1490 (n = 320).

d Pētījums GS-US-380-1489.

e Pētījums GS-US-380-1490.

f Pacienti, kuriem vīrusu slodze 48. vai 144. nedēļas logā bija ≥ 50 kopijas/ml, ietvēra pacientus, kuri priekšlaicīgi pārtrauca ārstēšanu efektivitātes trūkuma vai zuduma dēļ (n=0); pacientus, kuri pārtrauca ārstēšanu citu iemeslu, nevis nevēlamu blakusparādību, nāves vai efektivitātes trūkuma vai zuduma dēļ (B/F/TAF n=12 un 15; ABC/DTG/3TC n=2 un 7; DTG+F/TAF n=3 un 6, attiecīgi 48. un 144. nedēļā) un kuriem ārstēšanas pārtraukšanas laikā vīrusu slodze bija ≥ 50 kopijas/ml.

g Ietver pacientus, kuri pārtrauca ārstēšanu nevēlamu blakusparādību vai nāves dēļ jebkurā laika punktā no 1. dienas līdz laika logam, ja tā rezultātā norādītajā laika logā nav viroloģisko datu par ārstēšanu.

h Ietver pacientus, kuri pārtrauca ārstēšanu citu iemeslu, nevis nevēlamu blakusparādību, nāves vai efektivitātes trūkuma vai zuduma dēļ, piemēram, piekrišanas atsaukšanas, novērošanas pārtraukšanas dēļ utt.

B/F/TAF bija līdzvērtīgs HIV-1 RNS < 50 kopijas/ml sasniegšanā 48. un 144. nedēļā, salīdzinot attiecīgi ar abakavīru/dolutegravīru/lamivudīnu un ar dolutegravīru + emtricitabīnu/tenofovīra alafenamīdu. Ārstēšanas iznākums starp ārstēšanas grupām bija līdzīgs apakšgrupās, kas iedalītas pēc vecuma, dzimuma, rases, sākumstāvokļa vīrusa slodzes, sākumstāvokļa CD4+ šūnu skaita un reģiona.

Pētījumos GS-US-380-1489 un GS-US-380-1490 vidējais pieaugums no sākumstāvokļa CD4+ šūnu skaitā 144. nedēļā bija 288, 317 un 289 šūnas/mm³ attiecīgi apkopotajās B/F/TAF, abakavīra/dolutegravīra/lamivudīna un dolutegravīra + emtricitabīna/tenofovīra alafenamīda grupās.

Pētījumu GS-US-380-1489 un GS-US-380-1490 96 nedēļu ilgā izvēles nemaskētā pagarinājuma fāzē tika sasniegts un saglabāts augsts vīrusu supresijas līmenis.

HIV-1 inficēti pacienti ar vīrusu supresiju

Pētījumā GS-US-380-1844 randomizēta, dubultmaskēta pētījuma veidā tika izvērtēta efektivitāte un drošums zāļu nomaiņai no dolutegravīra + abakavīra/lamivudīna vai abakavīra/dolutegravīra/lamivudīna uz B/F/TAF, ārstējot ar HIV-1 inficētos pieaugušos ar vīrusa supresiju (HIV-1 RNS < 50 kopijas/ml) (n = 563). Pacienti bija jābūt ar stabilu supresiju (HIV-1 RNS < 50 kopijas/ml) sākumstāvokļa shēmā vismaz 3 mēnešus pirms uzņemšanas pētījumā. Pacienti tika randomizēti attiecībā 1:1 grupās, kas nomaina zāles uz B/F/TAF sākumstāvoklī (n = 282) vai kas turpina lietot sākotnējo pretretrovīrusu zāļu shēmu (n = 281). Pacientu vidējais vecums bija 45 gadi (robežās 20–71 gadi), 89% bija vīrieši, 73% bija baltās rases un 22% bija melnās rases. Septiņpadsmit procenti (17%) pacientu sevi identificēja kā spāņu/latīņamerikāņu izcelsmes. Dažādu HIV-1 apakštipu prevalence bija līdzīga visās ārstēšanas grupās, un B apakštips bija pārsvarā abās grupās; 5% nebija B apakštips. Vidējais sākumstāvokļa CD4+ šūnu skaits bija 723 šūnas/mm³ (robežās 124–2444).

Pētījumā GS-US-380-1878 randomizēta, nemaskēta pētījuma veidā ar HIV-1 inficētiem pieaugušajiem ar vīrusa supresiju (n = 577) tika izvērtēta efektivitāte un drošums terapijas shēmas nomaiņai no abakavīra/lamivudīna vai emtricitabīna/tenofovīra disopoksila fumarātu (200/300 mg) kombinācijā ar atazanavīru vai darunavīru (papildināts ar kobicistatu vai ritonavīru) uz B/F/TAF. Pacienti bija jābūt stabilai supresijai sākotnējā shēmā vismaz 6 mēnešus un nedrīkstēja būt iepriekš saņēmuši ārstēšanu ar jebkuru INSTI. Pacienti tika randomizēti attiecībā 1:1 grupās, kas nomaina zāles uz B/F/TAF (n = 290) vai kas turpina lietot sākotnējo pretretrovīrusu zāļu shēmu (n = 287). Pacientu vidējais vecums bija 46 gadi (robežās 20–79 gadi), 83% bija vīrieši, 66% bija baltās rases un 26% bija melnās rases. Deviņpadsmit procenti (19%) pacientu sevi identificēja kā spāņu/latīņamerikāņu izcelsmes. Vidējais sākumstāvokļa CD4+ šūnu skaits bija 663 šūnas/mm³ (robežās 62–2582). Dažādu apakštipu prevalence bija līdzīga visās ārstēšanas grupās, un B apakštips bija pārsvarā abās grupās; 11% nebija B apakštips. Pacienti tika stratificēti pēc iepriekšējās ārstniecības shēmas. Atlases laikā 15% pacientu saņēma abakavīru/lamivudīnu kombinācijā ar atazanavīru vai darunavīru (papildināts ar kobicistatu vai ritonavīru) un 85% pacientu saņēma emtricitabīnu/tenofovīra disopoksila fumarātu kombinācijā ar atazanavīru vai darunavīru (papildināts ar kobicistatu vai ritonavīru).

Terapijas iznākumi pētījumos GS-US-380-1844 un GS-US-380-1878 48. nedēļā ir parādīti 4. tabulā.

4. tabula. Viroloģiskais iznākums 48.^a nedēļā pētījumos GS-US-380-1844 un GS-US-380-1878^a

	Pētījums GS-US-380-1844		Pētījums GS-US-380-1878	
	B/F/TAF (n = 282)	ABC/DTG/3TC (n = 281)	B/F/TAF (n = 290)	Sākotnējā ATV vai DRV balstītā shēma (n = 287)
HIV-1 RNS < 50 kopijas/ml	94%	95%	92%	89%
Ārstēšanas atšķirība (95% TI)	-1,4% (-5,5% līdz 2,6%)		3,2% (-1,6% līdz 8,2%)	
HIV-1 RNS ≥ 50 kopijas/ml^b	1%	< 1%	2%	2%
Ārstēšanas atšķirība (95% TI)	0,7% (-1,0% līdz 2,8%)		0,0% (-2,5% līdz 2,5%)	

	Pētījums GS-US-380-1844		Pētījums GS-US-380-1878	
	B/F/TAF (n = 282)	ABC/DTG/3TC (n = 281)	B/F/TAF (n = 290)	Sākotnējā ATV vai DRV balstītā shēma (n = 287)
Nav datu par viroloģisko iznākumu 48. nedēļas logā	5%	5%	6%	9%
Pārtraukta pētījuma zāļu lietošana nevēlamas blakusparādības vai nāves dēļ, un pēdējos pieejamajos datos HIV-1 RNS < 50 kopijas/ml	2%	1%	1%	1%
Pārtraukta pētījuma zāļu lietošana citu iemeslu dēļ, un pēdējos pieejamajos datos HIV-1 RNS < 50 kopijas/ml ^c	2%	3%	3%	7%
Trūkst datu par laika logu, bet pētījuma zāles tika lietotas	2%	1%	2%	2%

ABC = abakavīrs ATV = atazanavīrs DRV = darunavīrs DTG = dolutegravīrs 3TC = lamivudīns

a 48. nedēļas logs ilga no 295. līdz 378. dienai (ieskaitot).

b Ietvēra pacientus, kuriem vīrusu slodze 48. nedēļas logā bija ≥ 50 kopijas/ml; pacientus, kuri priekšlaicīgi pārtrauca ārstēšanu efektivitātes trūkuma vai zuduma dēļ; pacientus, kuri pārtrauca ārstēšanu citu iemeslu, nevis nevēlamu blakusparādību, nāves vai efektivitātes trūkuma vai zuduma dēļ un kuriem ārstēšanas pārtraukšanas laikā vīrusu slodze bija ≥ 50 kopijas/ml.

c Ietver pacientus, kuri pārtrauca ārstēšanu citu iemeslu, nevis nevēlamas blakusparādības, nāves vai efektivitātes trūkuma vai zuduma dēļ, piemēram, piekrišanas atsaukšanas, novērošanas pārtraukšanas dēļ utt.

B/F/TAF bija līdzvērtīgs kontroles shēmai abos pētījumos. Ārstēšanas iznākumi starp ārstēšanas grupām bija līdzīgi starp apakšgrupām pēc vecuma, dzimuma, rases un reģiona.

Pētījumā GS-US-380-1844 vidējā izmaiņa no sākumstāvokļa CD4+ šūnu skaitā 48. nedēļā bija -31 šūna/mm³ pacientiem, kuri nomainīja zāles uz B/F/TAF, un 4 šūnas/mm³ pacientiem, kuri turpināja lietot abakavīru/dolutegravīru/lamivudīnu. Pētījumā GS-US-380-1878 vidējā izmaiņa no sākumstāvokļa CD4+ šūnu skaitā 48. nedēļā bija 25 šūnas/mm³ pacientiem, kuri nomainīja zāles uz B/F/TAF, un 0 šūnas/mm³ pacientiem, kuri turpināja sākotnējo shēmu.

Pacienti, kuri vienlaicīgi inficēti ar HIV un HBV

Pacientu skaits, kuri vienlaicīgi inficēti ar HIV un HBV un ārstēti ar B/F/TAF, ir ierobežots. Pētījumā GS-US-380-1490 8 pacienti ar vienlaicīgu HIV/HBV infekciju sākumstāvoklī tika randomizēti saņemt B/F/TAF. 48. nedēļā 7 pacientiem bija HBV supresija (HBV DNS < 29 SV/ml) un HIV-1 RNS bija < 50 kopijas/ml. Vienam pacientam 48. nedēļā iztrūka HBV DNS dati. 144. nedēļā 5 pacientiem bija HBV supresija un HIV-1 RNS bija < 50 kopijas/ml. Trim pacientiem 144. nedēļā iztrūka HBV DNS dati (1 neieradās uz novērošanu kopš 48. nedēļas, 1 neieradās uz novērošanu pēc 72. nedēļas un 1 neieradās uz novērošanu pēc 120. nedēļas).

Pētījumā GS-US-380-1878 48. nedēļā 100% (8/8) no pacientiem ar vienlaicīgu HIV/HBV infekciju sākumstāvoklī B/F/TAF grupā saglabāja HBV DNS < 29 SV/ml (iztrūkst = izslēgts no analīzes) un HIV RNS < 50 kopijas/ml.

Grūtniecība

Pētījumā GS-US-380-5310 tika novērtēta B/F/TAF farmakokinētika, efektivitāte un drošums, lietojot šīs zāles vienu reizi dienā nemaskētā klīniskajā pētījumā pieaugušām pacientēm grūtniecības laikā ar HIV-1 un viroloģisku supresiju no otrā vai trešā trimestra līdz laikam pēc dzemdībām (n = 33). Visām 32 pieaugušajām dalībniecēm, kuras pabeidza pētījumu, viroloģiskā supresija saglabājās grūtniecības un dzemdību laikā, kā arī līdz 18. nedēļai pēc dzemdībām. CD4+ šūnu skaita mediāna (Q1, Q3) sākotnēji bija 558 (409, 720) šūnas/μl, un CD4+ šūnu skaita izmaiņu mediāna (Q1, Q3), salīdzinot ar sākotnējo rādītāju, 12 nedēļas pēc dzemdībām bija 159 (27, 296) šūnas/μl. Visiem 29 jaundzimušajiem bija negatīvi/nenosakāmi HIV-1 PQR rezultāti pēc piedzimšanas un/vai 4-8 nedēļu vecumā.

Pediatriskā populācija

Pētījumā GS-US-380-1474 novērtēja B/F/TAF farmakokinētiku, drošumu un efektivitāti no 12 līdz < 18 gadus veciem (≥ 35 kg) ($n = 50$), no 6 līdz < 12 gadus veciem (≥ 25 kg) ($n = 50$) un ≥ 2 gadus veciem (no ≥ 14 līdz < 25 kg) ($n = 22$) bērniem un pusaudžiem ar vīrusu supresiju un HIV.

1. kohorta: pusaudži ar vīrusu supresiju ($n = 50$; no 12 līdz < 18 gadus veci; ≥ 35 kg)

1. kohortā pacientu vidējais vecums bija 14 gadi (diapazons: no 12 līdz 17) un vidējā ķermeņa masa sākumstāvoklī bija 51,7 kg (diapazons: no 35 līdz 123), 64% bija sieviešu dzimuma, 27% bija aziāti un 65% bija melnās rases. Sākumstāvoklī CD4+ šūnu skaita mediāna bija 750 šūnas/mm³ (diapazons: no 337 līdz 1207) un CD4+% mediāna bija 33% (diapazons: no 19% līdz 45%).

Pēc zāļu maiņas uz B/F/TAF 98% (49/50) pacientu 1. kohortā 48. nedēļā saglabājās supresija (HIV-1 RNS < 50 kopijas/ml). CD4+ šūnu skaita vidējās izmaiņas no sākumstāvokļa 48. nedēļā bija -22 šūnas/mm³. No 50 pacientiem divi atbilda kritērijiem, lai tiktu iekļauti rezistences analīzes populācijā līdz 48. nedēļai. Līdz 48. nedēļai nekonstatēja rezistences pret B/F/TAF rašanos.

2. kohorta: bērni ar vīrusu supresiju ($n = 50$; no 6 līdz < 12 gadus veci; ≥ 25 kg)

2. kohortā pacientu vidējais vecums bija 10 gadi (diapazons: no 6 līdz 11) un vidējā ķermeņa masa sākumstāvoklī bija 31,9 kg (diapazons: no 25 līdz 69), 54% bija sieviešu dzimuma, 22% bija aziāti un 72% bija melnās rases. Sākumstāvoklī CD4+ šūnu skaita mediāna bija 898 šūnas/mm³ (diapazons: no 390 līdz 1991) un CD4+% mediāna bija 37% (diapazons: no 19% līdz 53%).

Pēc zāļu maiņas uz B/F/TAF 98% (49/50) pacientu 2. kohortā 48. nedēļā saglabājās supresija (HIV-1 RNS < 50 kopijas/ml). CD4+ šūnu skaita vidējās izmaiņas no sākumstāvokļa 48. nedēļā bija -40 šūnas/mm³. Līdz 48. nedēļai neviens pacients neatbilda iekļaušanai rezistences analīzē.

3. kohorta: bērni ar vīrusu supresiju ($n = 22$; ≥ 2 gadus veci; no ≥ 14 kg līdz < 25 kg)

3. kohortā pacientu vidējais vecums bija 5 gadi (diapazons: no 3 līdz 9) un vidējā ķermeņa masa sākumstāvoklī bija 18,8 kg (diapazons: no 14 līdz 24), 50% bija sieviešu dzimuma, 23% bija aziāti un 73% bija melnās rases. Sākumstāvoklī CD4+ šūnu skaita mediāna bija 962 šūnas/mm³ (diapazons: no 365 līdz 1986) un CD4+% mediāna bija 32% (diapazons: no 24% līdz 46%).

Pēc zāļu maiņas uz B/F/TAF 91% (20/22) pacientu 3. kohortā 24. nedēļā saglabājās supresija (HIV-1 RNS < 50 kopijas/ml). CD4+ šūnu skaita vidējās izmaiņas no sākumstāvokļa 24. nedēļā bija -126 šūnas/mm³, un CD4+% vidējās izmaiņas no sākumstāvokļa līdz 24. nedēļai bija 0,2% (diapazons: no -7,7% līdz 7,5%). Līdz 24. nedēļai neviens pacients neatbilda iekļaušanai rezistences analīzē.

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus par Biktarvy vienā vai vairākās pediatriskās populācijas apakšgrupās cilvēka HIV-1 infekcijas ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc perorālas lietošanas biktegravīrs uzsūcas, sasniedzot maksimālo koncentrāciju plazmā 2,0–4,0 stundas pēc B/F/TAF lietošanas. Salīdzinot ar lietošanu tukšā dūšā, B/F/TAF lietošana ar maltīti, kas satur vidēju tauku daudzumu (aptuveni 600 kkal, tauku saturs 27%) vai lielu tauku daudzumu (aptuveni 800 kkal, tauku saturs 50%), izraisīja pieaugumu biktegravīra AUC (24%). Šī nelielā izmaiņa netiek uzskatīta par klīniski nozīmīgu, un B/F/TAF var lietot kopā ar uzturu vai bez tā.

Pēc perorālas B/F/TAF lietošanas ar uzturu vai bez tā ar HIV-1 inficētiem pieaugušajiem biktegravīra vairāku devu vidējie (CV%) farmakokinētiskie rādītāji bija $C_{\max} = 6,15$ µg/ml (22,9%), $AUC_{\tau} = 102$ µg•h/ml (26,9%) un $C_{\text{trough}} = 2,61$ µg/ml (35,2%).

Pēc perorālas lietošanas emtricitabīns ātri un plaši uzsūcas, un maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 1,5–2,0 stundas pēc B/F/TAF devas lietošanas. Vidējā absolūtā emtricitabīna biopieejamība pēc 200 mg cieto kapsulu lietošanas bija 93%. Emtricitabīna sistēmiskā iedarbība nemainījās, kad emtricitabīnu lietoja kopā ar uzturu, un B/F/TAF var lietot kopā ar uzturu vai bez tā.

Pēc perorālas B/F/TAF lietošanas ar uzturu vai bez tā ar HIV-1 inficētiem pieaugušajiem emtricitabīna vairāku devu vidējie (CV%) farmakokinētiskie rādītāji bija $C_{\max} = 2,13 \mu\text{g/ml}$ (34,7%), $AUC_{\tau} = 12,3 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (29,2%) un $C_{\text{trough}} = 0,096 \mu\text{g/ml}$ (37,4%).

Pēc perorālas lietošanas tenofovīra alafenamīds ātri uzsūcas, un maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 0,5–2,0 stundas pēc B/F/TAF lietošanas. Salīdzinot ar lietošanu tukšā dūšā, tenofovīra alafenamīda lietošana ar maltīti, kas satur vidēju tauku daudzumu (aptuveni 600 kkal, tauku saturs 27%) vai lielu tauku daudzumu (aptuveni 800 kkal, tauku saturs 50%), izraisīja AUC_{last} pieaugumu attiecīgi par 48% un 63%. Šīs nelielās izmaiņas netiek uzskatītas par klīniski nozīmīgām, un B/F/TAF var lietot kopā ar uzturu vai bez tā.

Pēc perorālas B/F/TAF lietošanas ar uzturu vai bez tā ar HIV-1 inficētiem pieaugušajiem tenofovīra alafenamīda vairāku devu vidējie (CV%) farmakokinētiskie rādītāji bija $C_{\max} = 0,121 \mu\text{g/ml}$ (15,4%), $AUC_{\tau} = 0,142 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (17,3%).

Izkliede

In vitro biktegravīra piesaiste cilvēka plazmas proteīniem bija > 99% (brīvā frakcija aptuveni 0,25%). *In vitro* biktegravīra koncentrācijas attiecība cilvēka asinīs pret plazmu bija 0,64.

In vitro ar cilvēka plazmas proteīniem saistījās < 4% emtricitabīna un neatkarīgi no koncentrācijas 0,02 līdz 200 $\mu\text{g/ml}$ robežās. Pie maksimālās koncentrācijas plazmā vidējā emtricitabīna koncentrācijas attiecība plazmā un asinīs ir aptuveni 1,0 un vidējā emtricitabīna koncentrācijas attiecība spermā un plazmā ir aptuveni 4,0.

In vitro ar cilvēka plazmas proteīniem saistās < 0,7% emtricitabīna un neatkarīgi no koncentrācijas 0,01–25 $\mu\text{g/ml}$ robežās. *Ex vivo* ar cilvēka plazmas proteīniem klīnisko pētījumu laikā paņemtajos paraugos saistījās aptuveni 80% tenofovīra alafenamīda.

Biotransformācija

Metabolisms ir galvenais biktegravīra klīrensa ceļš cilvēka organismā. *In vitro* fenotipēšanas pētījumos ir pierādīts, ka biktegravīru galvenokārt metabolizē CYP3A un UGT1A1. Pēc [^{14}C]-biktegravīra vienreizējas devas perorālas lietošanas, aptuveni 60% no devas izkārņojumos saturēja neizmainītu sākumvielu, dezfluor-hidroksi-BIC-cisteīna konjugātu un citus mazāk nozīmīgus oksidatīvus metabolītus. Trīsdesmit pieci procenti devas tika atgūta no urīna un galvenokārt sastāvēja no biktegravīra glikuronīda un citiem mazāk nozīmīgiem oksidatīviem metabolītiem un to II fāzes konjugātiem. Neizmainītās sākumvielas nieru klīrenss bija minimāls.

Pēc [^{14}C]-emtricitabīna lietošanas visa emtricitabīna deva tiek atgūta urīnā (aptuveni 86%) un izkārņojumos (aptuveni 14%). Trīspadsmit procentus no devas konstatēja urīnā trīs iespējamo metabolītu veidā. Emtricitabīna biotransformācija ietver tiola daļas oksidēšanu, veidojot 3'-sulfoksīda diastereomērus (aptuveni 9% devas), un konjugāciju ar glikuronskābi, veidojot 2'-O-glikuronīdu (aptuveni 4% devas). Citi metabolīti netika identificēti.

Metabolisms ir galvenais tenofovīra alafenamīda eliminācijas ceļš cilvēka organismā; šādā veidā eliminējas > 80% no perorāli lietotas devas. *In vitro* pētījumos pierādīts, ka tenofovīra alafenamīds A katēpsīna ietekmē PAMŠ (arī limfocītos un citās HIV mērķšūnās) un makrofāgos un karboksilesterāzes-1 ietekmē hepatocītos tiek metabolizēts līdz tenofovīram (galvenais metabolīts). *In vivo*, šūnās notiek tenofovīra alafenamīda hidrolīze, veidojoties tenofovīram (galvenais metabolīts), kura fosforilācijas rezultātā veidojas aktīvais metabolīts tenofovīra difosfāts. Klīniskajos pētījumos cilvēkiem perorāli lietota 25 mg tenofovīra alafenamīda deva nodrošināja > 4 reizes lielāku tenofovīra

difosfāta koncentrāciju PAMŠ un par > 90% mazāku tenofovīra koncentrāciju plazmā, salīdzinot ar perorāli lietotu 245 mg tenofovīra disoproksila devu.

Eliminācija

Biktegravīrs galvenokārt izvadās aknu metabolisma ceļā. Neizmainīta biktegravīra ekskrecija caur nierēm ir nenozīmīgs ceļš (aptuveni 1% no devas). Biktegravīra plazmas eliminācijas pusperiods bija 17,3 stundas.

Emtricitabīns galvenokārt izvadās caur nierēm glomerulu filtrācijas un aktīvas nieru kanāliņu sekrēcijas ceļā. Emtricitabīna plazmas eliminācijas pusperiods ir aptuveni 10 stundas.

Tenofovīra alafenamīds galvenokārt tiek izvadīts pēc metabolizēšanas līdz tenofovīram. Tenofovīra alafenamīda un tenofovīra plazmas mediānais eliminācijas pusperiods ir attiecīgi 0,51 un 32,37 stundas. Tenofovīrs galvenokārt izvadās caur nierēm glomerulu filtrācijas un aktīvas nieru kanāliņu sekrēcijas ceļā. Neizmainīta tenofovīra alafenamīda ekskrecija ir nenozīmīgs ceļš, kurā mazāk nekā 1% no devas tiek izvadīts caur urīnu.

Linearitāte

Biktegravīra vairāku devu farmakokinētika ir proporcionāla devai devas robežās no 25 līdz 100 mg. Emtricitabīna vairāku devu farmakokinētika ir proporcionāla devai devas robežās no 25 līdz 200 mg. Tenofovīra alafenamīda iedarbība ir proporcionāla devai devas robežās no 8 mg līdz 125 mg.

Citas īpašas pacientu grupas

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem netika novērotas klīniski nozīmīgas izmaiņas biktegravīra farmakokinētikā. Emtricitabīna farmakokinētika pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav pētīta, tomēr, tā kā aknu enzīmi nav nozīmīgi iesaistīti emtricitabīna metabolismā, aknu darbības traucējumu ietekme, visticamāk, ir ierobežota. Netika konstatētas klīniski nozīmīgas tenofovīra alafenamīda vai tā metabolīta tenofovīra farmakokinētikas pārmaiņas pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem.

Nieru darbības traucējumi

Smagi nieru darbības traucējumi (kreatinīna klīrenss ≥ 15 un < 30 ml/minūtē)

Netika konstatētas klīniski nozīmīgas biktegravīra, tenofovīra alafenamīda vai tenofovīra farmakokinētikas atšķirības veselīgiem indivīdiem un pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ($\text{CrCl} \geq 15$ ml/min. un < 30 ml/min.) 1. fāzes pētījumos. Atsevišķā 1. fāzes pētījumā tikai ar emtricitabīnu vidējā emtricitabīna sistēmiskā iedarbība bija augstāka pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ($\text{CrCl} < 30$ ml/min) ($33,7 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$) nekā indivīdiem ar normālu nieru darbību ($11,8 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$). Biktarvy drošums nav noteikts pacientiem ar kreatinīna klīrensu, kas ir ≥ 15 ml/min. un < 30 ml/min.

Nieru slimība terminālā stadijā (kreatinīna klīrenss < 15 ml/minūtē)

Emtricitabīna un tenofovīra iedarbība 12 pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā (noteiktais $\text{CrCl} < 15$ ml/min.), kuriem veica hemodialīzi un kuri saņēma emtricitabīnu + tenofovīra alafenamīdu kombinācijā ar elvitegravīru + kobicistatu kā fiksētas devas kombinēto tableti, pētījumā GS-US-292-1825 bija ievērojami augstāka nekā pacientiem ar normālu nieru darbību. Pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā, kuriem veica hemodialīzi, netika novērotas klīniski nozīmīgas atšķirības tenofovīra alafenamīda farmakokinētikā, salīdzinot ar pacientiem ar normālu nieru darbību. Pētījuma GS-US-292-1825 pagarinājuma fāzē pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā, kas saņēma Biktarvy, tika novērots zemāks biktegravīra C_{trough} , salīdzinot ar pacientiem ar normālu nieru darbību, lai gan šī atšķirība netika uzskatīta par klīniski nozīmīgu. Šajā pētījumā pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā, kuriem veica hemodialīzi, netika konstatētas papildu blakusparādības (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Farmakokinētikas dati par biktegravīru, emtricitabīnu vai tenofovīra alafenamīdu pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā (CrCl < 15 ml/min.), kuriem neveic hemodialīzi, nav pieejami. Biktarvy drošums šiem pacientiem nav zināms.

Vecums, dzimums un rase

Biktegravīra, emtricitabīna un tenofovīra farmakokinētika nav pilnībā izvērtēta gados vecākiem cilvēkiem (≥ 65 gadus veci). Populācijas analīzes, izmantojot apvienotos farmakokinētikas datus no pētījumiem ar pieaugušajiem, neatklāja klīniski nozīmīgas atšķirības biktegravīra, emtricitabīna vai tenofovīra alafenamīda iedarbībā pēc vecuma, dzimuma vai rases.

Pediatriskā populācija

Biktegravīra vidējā C_{max} un emtricitabīna un tenofovīra alafenamīda iedarbība (AUC un/vai C_{max}), ko novēroja 50 bērniem vecumā no 6 līdz < 12 gadiem (≥ 25 kg), kuri saņēma B/F/TAF 50 mg/200 mg/25 mg devu, un 22 bērniem ≥ 2 gadu vecumā (no ≥ 14 līdz < 25 kg), kuri saņēma B/F/TAF 30 mg/120 mg/15 mg devu, pētījumā GS-US-380-1474 parasti bija lielāka nekā iedarbība pieaugušajiem. Biktegravīra, emtricitabīna, tenofovīra alafenamīda un tenofovīra iedarbība bērniem, pusaudžiem un pieaugušajiem ir parādīta 5. tabulā.

5. tabula. Biktegravīra, emtricitabīna, tenofovīra alafenamīda un tenofovīra iedarbība bērniem, pusaudžiem un pieaugušajiem

	≥ 2 gadus veci bērni no ≥ 14 līdz < 25 kg ^a	Bērni vecumā no 6 līdz < 12 gadiem ≥ 25 kg ^a	Pusaudži vecumā no 12 līdz < 18 gadiem ≥ 35 kg ^a	Pieaugušie ^b
	B/F/TAF (30 mg/120 mg/15 mg)	B/F/TAF (50 mg/200 mg/25 mg)		
	n = 12	n = 25	n = 24	n = 77
BIC				
AUC _{tau} (ng•h/ml)	108 364,5 (22,9)	121 034,2 (36,4)	109 668,1 (30,6)	94 227,1 (34,7)
C _{max} (ng/ml)	10 040,0 (19,9)	10 988,8 (28,3)	8087,1 (29,9)	6801,6 (30,1)
C _{tau} (ng/ml)	1924,5 (78,3) ^c	2366,6 (78,8) ^d	2327,4 (48,6)	2256,7 (47,3) ^g
FTC				
AUC _{tau} (ng•h/ml)	14 991,2 (21,9)	17 565,1 (36,9)	13 579,1 (21,7)	12 293,6 (29,2)
C _{max} (ng/ml)	3849,2 (34,7)	3888,4 (31,0)	2689,2 (34,0)	2127,0 (34,7)
C _{tau} (ng/ml)	210,3 (242,9) ^c	226,7 (322,8) ^d	64,4 (25,0)	96,0 (37,4) ^h
TAF				
AUC _{tau} (ng•h/ml)	305,4 (42,6)	434,5 (94,9) ^e	347,9 (113,2) ^f	229,3 (63,0)
C _{max} (ng/ml)	413,8 (31,0)	581,8 (99,9) ^d	333,9 (110,6)	276,5 (62,4)
C _{tau} (ng/ml)	N/A	N/A	N/A	N/A
TFV				
AUC _{tau} (ng•h/ml)	326,6 (23,8)	427,7 (28,5)	333,5 (31,5)	292,6 (27,4) 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 = biktegravīrs; FTC = emtricitabīns; TAF = tenofovīra alafenamīda fumarāts; TFV = tenofovīrs

N/A = nav attiecināms; %CV = variācijas koeficients procentos

Dati atspoguļoti kā vidējais (%CV).

a Intensīvi FK dati no pētījuma GS-US-380-1474

b Intensīvi FK dati no pētījumiem GS-US-380-1489, GS-US-380-1490, GS-US-380-1844, GS-US-380-1878 par BIC, FTC TAF FK iedarbību un populācijas FK dati no pētījumiem GS-US-292-0104 un GS-US-292-0111 par TFV FK iedarbību

c n = 11

d n = 24

e n = 22

f n = 23

g n = 75

h n = 74

i n = 841

Grūtniecība

Biktegravīra, emtricitabīna un tenofovīra alafenamīda iedarbība plazmā grūtniecības laikā bija mazāka nekā pēc dzemdībām, savukārt iedarbība pēcdzemdību periodā parasti bija lielāks nekā pieaugušajiem bez grūtniecības (6. tabula). Iedarbība otrajā un trešajā grūtniecības trimestrī kopumā bija līdzīga, kā arī laikā no 6. līdz 12. nedēļai pēc dzemdībām. Pamatojoties uz biktegravīra, emtricitabīna un tenofovīra alafenamīda iedarbības un atbildes reakcijas attiecību, iedarbības izmaiņas grūtniecības laikā netiek uzskatītas par klīniski nozīmīgām, tomēr pacientēm grūtniecības laikā ieteicama īpaša devas pielāgošana vienlaikus lietotajām perorālajām zālēm vai uztura bagātinātājiem, kas satur polivalentos katjonus (skatīt 4.5. apakšpunktu).

6. tabula. Biktegravīra, emtricitabīna un tenofovīra alafenamīda līdzsvara koncentrācijas FK parametri pacientēm grūtniecības laikā ar HIV un viroloģisku supresiju trešajā trimestrī un 12. nedēļā pēc dzemdībām, salīdzinot ar vēsturiskajiem datiem pieaugušajiem ar HIV-1 bez grūtniecības

Parametrs Vidējais (%CV)	Trešais trimestris (N=30)		12. nedēļa pēc dzemdībām (N=32)	Pieaugušie ar HIV- 1, kas nav grūtnieces
Biktegravīrs				
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
Nesaistītas vielas AUC _{tau} ^a (µg•h/ml)	0,219 (33,9)		0,374 (32,2)	NA
C _{trough} (µg/ml)	1,07 (41,7)		3,64 (34,1)	2,61 (35,2) ^b
Emtricitabīns				
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 per mL)	0,05 (27,2)		0,08 (33,7)	0,096 (37,4) ^c
Tenofovīra alafenamīds				
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
Nesaistītas vielas AUC _{tau} ^a (µg•h/ml)	0,016 (28,4)		0,017 (23,4)	NA

CV = variācijas koeficients; NA = nav pieejams

a Aprēķina, korigējot atsevišķas AUC_{tau} aplēses ar % nesaistīto frakciju.

b No populācijas FK analīzes pētījumos 1489, 1490, 1844 un 1878; N = 1193.

c No intensīvas FK analīzes pētījumos 1489, 1490, 1844 un 1878; N = 77.

d No populācijas FK analīzes pētījumos 1489 un 1490; N = 486.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Konvenciālajos genotoksicitātes testos biktegravīram netika konstatēta mutagenitāte vai klastogenitāte.

6 mēnešu ilgā pētījumā ar rasH2 transgēniskām pelēm (devās līdz 100 mg/kg/dienā tēviņiem un 300 mg/kg/dienā mātītēm, kas radīja aptuveni 15 un 23 reizes lielāku iedarbību attiecīgi tēviņiem un mātītēm nekā iedarbību cilvēkiem ieteicamajās devās) un 2 gadu ilgā pētījumā ar žurkām (devās līdz 300 mg/kg/dienā, kas radīja aptuveni 31 reizi lielāku iedarbību nekā iedarbību cilvēkiem) biktegravīrs nebija kancerogēns.

Biktegravīra pētījumi ar pērtiķiem uzrādīja, ka primārais toksicitātes mērķorgāns ir aknas. Hepatobiliārā toksicitāte, kas aprakstīta 39 nedēļu ilgā pētījumā, kurā tika lietotas devas 1000 mg/kg/dienā, izraisot iedarbību, kas aptuveni 16 reizes pārsniedza iedarbību cilvēkiem tiem ieteicamajās devās, bija daļēji atgriezeniska pēc 4 nedēļu ilga atgūšanās perioda.

Pētījumos ar dzīvniekiem nav gūti pierādījumi, ka biktegravīrs ir teratogēns vai tam būtu ietekme uz reproduktīvo funkciju. Žurku un trušu mātītēm, kas grūsnības laikā saņēma biktegravīru, pēcnācējiem neatklāja nozīmīgu toksisku ietekmi uz attīstības mērķa kritērijiem.

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par emtricitabīna farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību neliecina par īpašu risku cilvēkam. Emtricitabīnam ir pierādīts zems kancerogenitātes potenciāls pelēm un žurkām.

Tenofovīra alafenamīda neklīniskajos standartpētījumos ar žurkām un suņiem atklāts, ka primārie toksicitātes mērķorgāni ir kauli un nieres. Toksiskā ietekme uz kauliem tika novērota kā samazināts kaulu minerālvielu blīvums žurkām un suņiem, kad tenofovīra iedarbība bija vismaz 43 reizes lielāka par to, kāda paredzama pēc B/F/TAF lietošanas. Suņiem pēc tenofovīra alafenamīda un tenofovīra iedarbības, kas bija attiecīgi aptuveni 14 un 43 reizes lielāka, par to, kāda paredzama pēc B/F/TAF lietošanas, novēroja minimālu histiocītu infiltrāciju acīs.

Tenofovīra alafenamīdam netika konstatēta mutagenitāte vai klastogenitāte konvencionālajos genotoksicitātes testos.

Tā kā pēc tenofovīra alafenamīda lietošanas tenofovīra iedarbība ir mazāka nekā pēc tenofovīra disoproksila lietošanas, kancerogenitātes pētījumi un perinatālais un postnatālais pētījums ar žurkām veikts tikai ar tenofovīra disoproksilu. Konvenciālajos pētījumos iegūtie dati par iespējamu kancerogenitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību neliecina par īpašu risku cilvēkiem. Reproductīvās toksicitātes pētījumi žurkām un trušiem neuzrādīja ietekmi uz pārošanās, auglības, grūsnības vai augļa rādītājiem. Tomēr perinatālās un postnatālās toksicitātes pētījumā tenofovīra disoproksils mazināja mazuļu dzīvotspējas indeksu un ķermeņa masu, lietojot mātītēm toksiskas devas.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Mikrokristāliskā celuloze (E460)

Kroskarmelozes nātrija sāls (E468)

Magnija stearāts (E470b)

Apvalks

Polivinilspirts (E203)

Titāna dioksīds (E171)

Makrogols (E1521)

Talks (E553b)

Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

Melnais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojams.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Pudele

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma. Uzglabāt cieši noslēgtā pudelē. Nelietot, ja pudeles aizdare ir bojāta vai noņemta.

Blisteris

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma. Nelietot, ja uz blistera esošā folija ir ieplēsta vai sadurta.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Ir pieejami šādi iepakojumi:

Pudele

Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg un 50 mg/200 mg/25 mg tabletes ir iepakotas baltā, augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudelē ar bērniem neatveramu polipropilēna vāciņu ar vītņi, no iekšpuses klātu ar indukcijas aktivētu alumīnija folijas pārklājumu, satur 30 apvalkotās tabletes. Katrā pudelē ir silikagēla mitruma absorbents un poliestera tampons.

- Kartona kastīte, kas satur 1 pudeli ar 30 apvalkotām tabletēm.
- Kartona kastīte, kas satur 90 (3 pudeles x 30) apvalkotās tabletes.

Blisteris

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg polivinilhlorīda/polietilēna/polihlortrifluoretilēna (PVH/PE/PHTFE) plēves blisteriepakojumi ar hermētiski piestiprinātu alumīnija folijas vāciņa materiālu, ar molekulārā sieta mitruma absorbentu katrā blistera iedobē.

- Kartona kastīte, kas satur 30 apvalkotās tabletes (4 blistera plāksnītes ar 7 apvalkotām tabletēm un 1 blistera plāksnīte ar 2 apvalkotām tabletēm).
- Kartona kastīte, kas satur 90 (3 blisteriepakojumi x 30) apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Īrija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2018. gada 21. jūnijā

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2023. gada 10. janvārī

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

MARĶĒJUMA TEKSTS UZ PUDELES UN KASTĪTES

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg apvalkotās tabletes
biktegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur biktegravīra nātrija sāli, kas atbilst 30 mg biktegravīra, 120 mg emtricitabīna un tenofovīra alafenamīda fumarātu, kas atbilst 15 mg tenofovīra alafenamīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 apvalkotās tabletes

90 (3 pudeles x 30) apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma. Uzglabāt cieši noslēgtā pudelē.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/18/1289/005 30 apvalkotās tabletes
EU/1/18/1289/006 90 (3 pudeles x 30) apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg [tikai uz ārējā iepakojuma]

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators. [tikai uz ārējā iepakojuma]

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC {numurs}
SN {numurs}
NN {numurs}

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

MARĶĒJUMA TEKSTS UZ PUDELES UN KASTĪTES

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg apvalkotās tabletes
biktegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur biktegravīra nātrija sāli, kas atbilst 50 mg biktegravīra, 200 mg emtricitabīna un tenofovīra alafenamīda fumarātu, kas atbilst 25 mg tenofovīra alafenamīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 apvalkotās tabletes

90 (3 pudeles x 30) apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma. Uzglabāt cieši noslēgtā pudelē.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/18/1289/001 30 apvalkotās tabletes
EU/1/18/1289/002 90 (3 pudeles x 30) apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg [tikai uz ārējā iepakojuma]

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators. [tikai uz ārējā iepakojuma]

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC {numurs}
SN {numurs}
NN {numurs}
[tikai uz ārējā iepakojuma]

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA
KARTONA KASTĪTE ATSEVIŠĶAM BLISTERIEPAKOJUMAM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg apvalkotās tabletes
bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur biktegravīra nātrija sāli, kas atbilst 50 mg biktegravīra, 200 mg emtricitabīna un tenofovīra alafenamīda fumarātu, kas atbilst 25 mg tenofovīra alafenamīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/18/1289/003 30 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Biktarvy [tikai uz ārējā iepakojuma]

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC {numurs}
SN {numurs}
NN {numurs}

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KARTONA KASTĪTE VAIRĀKU KASTĪŠU BLISTERIEPAKOJUMAM (AR BLUE BOX)****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg apvalkotās tabletes
bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur biktegravīra nātrija sāli, kas atbilst 50 mg biktegravīra, 200 mg emtricitabīna un tenofovīra alafenamīda fumarātu, kas atbilst 25 mg tenofovīra alafenamīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Vairāku kastīšu iepakojums: 90 (3 blisteriepakojumi x 30) apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/18/1289/004 90 (3 blisteriepakojumi x 30) apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Biktarvy [tikai uz ārējā iepakojuma]

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC {numurs}
SN {numurs}
NN {numurs}

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEAPAKOJUMA**STARPIEPAKOJUMS VAIRĀKU KASTĪŠU BLISTERIEPAKOJUMAM (BEZ BLUE BOX)****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg apvalkotās tabletes
bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur biktegravīra nātrija sāli, kas atbilst 50 mg biktegravīra, 200 mg emtricitabīna un tenofovīra alafenamīda fumarātu, kas atbilst 25 mg tenofovīra alafenamīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

30 apvalkotās tabletes. Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa. Nepārdot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/18/1289/004 90 (3 blisteriepakojumi x 30) apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Biktarvy [tikai uz ārējā iepakojuma]

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS (7 tablešu blisteriepakojums)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg tabletes
bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Gilead Sciences Ireland UC

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

P.
O.
T.
C.
Pk.
S.
Sv.

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNITES

BLISTERIS (2 tablešu blisteriepakojums)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg tabletes
bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Gilead Sciences Ireland UC

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Diena Iekļauta pasvītota tukša vieta.

Diena Iekļauta pasvītota tukša vieta.

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija zāļu lietotājam

Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg apvalkotās tabletes bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide

Pirms šo zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiēt ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Ja Biktarvy ir parakstīts Jūsu bērnam, ņemiet vērā, ka visa informācija šajā lietošanas instrukcijā ir adresēta Jūsu bērnam (šādā gadījumā “Jūs” vietā lasiet “Jūsu bērns”).

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Biktarvy un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Biktarvy lietošanas
3. Kā lietot Biktarvy
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Biktarvy
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Biktarvy un kādam nolūkam to lieto

Biktarvy satur trīs aktīvās vielas:

- **biktegravīru**, pretretrovīrusu zāles, kas pazīstamas kā integrāzes ķēdes inhibitors (*integrase strand transfer inhibitor*, INSTI);
- **emtricitabīnu**, pretretrovīrusu zāles, kas pazīstamas kā nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitors (NRTI);
- **tenofovīra alafenamīdu**, pretretrovīrusu zāles, kas pazīstamas kā nukleotīdu reversās transkriptāzes inhibitors (NtRTI).

Biktarvy ir viena tablete, kas paredzēta cilvēka imūndeficīta 1. tipa vīrusa (HIV-1) infekcijas ārstēšanai pieaugušajiem, pusaudžiem un 2 gadus veciem un vecākiem bērniem, kuru ķermeņa masa ir vismaz 14 kg.

Biktarvy samazina HIV daudzumu Jūsu organismā. Tas uzlabos Jūsu imūno sistēmu un samazinās ar HIV infekciju saistīto slimību attīstības risku.

2. Kas Jums jāzina pirms Biktarvy lietošanas

Nelietojiet Biktarvy šādos gadījumos

- **ja Jums ir alerģija pret biktegravīru, emtricitabīnu, tenofovīra alafenamīdu vai kādu citu** (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- **ja Jūs pašreiz lietojat kādas no šīm zālēm:**
 - **rifampicīnu**, ko lieto dažu bakteriālu infekciju, piemēram, tuberkulozes, ārstēšanai;
 - **divšķautņu asinszāli** (*Hypericum perforatum*), kas ir augu izcelsmes līdzeklis depresijas un trauksmes ārstēšanai vai to saturošas zāles.

→ Ja kāds no šiem punktiem attiecas uz Jums, **nelietojiet Biktarvy un nekavējoties pastāstiet ārstam.**

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Biktarvy lietošanas konsultējieties ar ārstu:

- **Ja Jums ir vai ir bijusi aknu slimība, tostarp hepatīts.** Pacienti, kuriem ir aknu slimība, ieskaitot hronisku B vai C hepatītu, un kurus ārstē ar pretretrovīrusu līdzekļiem, ir paaugstināts smagu un potenciāli letālu aknu komplikāciju risks. Ja Jums ir B hepatīta infekcija, ārsts rūpīgi izvērtēs Jums piemērotāko ārstēšanas shēmu.
- **Ja Jums ir B hepatīta infekcija.** Pārstājot lietot Biktarvy, aknu problēmas var pasliktināties.
→ Nepārtrauciet lietot Biktarvy, ja Jums ir B hepatīta infekcija. Vispirms konsultējieties ar ārstu. Sīkāku informāciju skatiet 3. punktā, „*Nepārtrauciet lietot Biktarvy*”.
- **Ja Jums ir bijusi nieru slimība vai ja, veicot pārbaudes, Jums ir konstatētas nieru problēmas.** Ārsts var nozīmēt asins analīzes, lai uzraudzītu Jūsu nieru darbību gan brīdī, kad ārstēšana ar Biktarvy tiek uzsākta, gan tās gaitā.

Biktarvy lietošanas laikā

Uzsākot Biktarvy lietošanu, novērojiet, vai nerodas:

- **iekaisuma vai infekcijas pazīmes;**
- **sāpes locītavās, stīvums vai kaulu problēmas.**

→ Ja novērojat kādus no šiem simptomiem, **nekavējoties pastāstiet ārstam.** Vairāk informācijas skatīt 4. punktā, „*Iespējamās blakusparādības*”.

Pastāv iespēja, ka, lietojot Biktarvy ilgāku laika periodu, Jums varētu rasties nieru darbības traucējumi (skatīt *Brīdinājumi un piesardzība lietošanā*).

Ar šīm zālēm nevar izārstēt HIV infekciju. Lietojot Biktarvy, Jums vēl aizvien var rasties infekcijas vai citas ar HIV infekciju saistītas slimības.

Bērni un pusaudži

Nedodiet šīs zāles bērniem līdz 2 gadu vecumam vai bērniem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 14 kg, neatkarīgi no vecuma. Biktarvy lietošana bērniem līdz 2 gadu vecumam vai bērniem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 14 kg, vēl nav pētīta. Bērniem un pusaudžiem, kuru ķermeņa masa ir 25 kg vai vairāk, ir pieejamas Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg apvalkotās tabletes.

Ir ziņots par kaulu masas zudumu dažiem bērniem vecumā no 3 līdz mazāk nekā 12 gadiem, kuri saņēma vienu no Biktarvy sastāvā esošajām aktīvajām vielām (tenofovīra alafenamīdu). Ietekme uz bērnu kaulu veselību ilgtermiņā, ieskaitot kaulu lūzumu risku nākotnē, nav noskaidrota. Jūsu ārsts nepieciešamības gadījumā uzraudzīs Jūsu bērna kaulu veselību.

Citas zāles un Biktarvy

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Iespējama Biktarvy mijiedarbība ar citām zālēm. Rezultātā var tikt ietekmēts Biktarvy vai citu zāļu daudzums asinīs. Tas var traucēt normālu zāļu darbību vai pastiprināt blakusparādības. Dažos gadījumos ārstam var nākties pielāgot devu vai pārbaudīt līmeni asinīs.

Nekad nelietojiet šīs zāles, ja lietojat Biktarvy:

- **rifampicīnu**, ko lieto dažu bakteriālu infekciju, piemēram, tuberkulozes, ārstēšanai;
- **divšķautņu asinszāli** (*Hypericum perforatum*), kas ir augu izcelsmes līdzeklis depresijas un trauksmes ārstēšanai vai to saturošas zāles;

→ Ja Jūs lietojat jebkuras no šīm zālēm, **nelietojiet Biktarvy un nekavējoties pastāstiet ārstam.**

Konsultējieties ar ārstu, ja Jūs lietojat tālāk minētās zāles.

- **zāles HIV un/vai B hepatīta ārstēšanai**, ieskaitot:
 - adefovīra dipivoksilu, atazanavīru, biktegravīru, emtricitabīnu, lamivudīnu, tenofovīra alafenamīdu vai tenofovīra disoproksilu;
- **antibiotikas, ko lieto baktēriju infekciju ārstēšanai**, un kas satur:
 - azitromicīnu, klaritromicīnu, rifabutīnu vai rifapentīnu;
- **pretkrampju līdzekļus**, kurus lieto epilepsijas ārstēšanai un kuri satur:
 - karbamazepīnu, okskarbazepīnu, fenobarbitālu vai fenitoīnu;
- **imūnsupresantus**, kurus lieto organisma imūnās atbildes reakcijas kontrolei pēc transplantācijas un kas satur ciklosporīnu;
- **zāles čūlu ārstēšanai**, kas satur sukralfātu.

→ Pastāstiet ārstam, ja lietojat jebkuras no šīm zālēm. Nepārtrauciet ārstēšanu, nesazinoties ar ārstu.

Konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, ja lietojat:

- **antacīdus**, kas satur alumīnija un/vai magnija hidroksīdu, lai ārstētu kuņģa čūlu, grēmas vai skābes atvilkni;
- **minerālvielas vai vitamīnus**, kas satur magniju, cinku vai dzelzi.

→ Ja lietojat jebkuras no šīm zālēm, **pirms Biktarvy lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.**

- **Antacīdi un uztura bagātinātāji, kas satur alumīniju un/vai magniju:** Jums būs jālieto Biktarvy vismaz 2 stundas **pirms** alumīniju un/vai magniju saturošu antacīdu vai uztura bagātinātāju lietošanas. Vai arī Jūs varat lietot Biktarvy kopā ar uzturu vismaz 2 stundas **pēc** antacīdu vai šo uztura bagātinātāju lietošanas. Tomēr, ja esat grūtniece, skatiet “Grūtniecība un barošana ar krūti”.
- **Dzelzs un/vai cinka uztura bagātinātāji:** Jums būs jālieto Biktarvy vismaz 2 stundas **pirms** dzelzs un/vai cinka uztura bagātinātāju lietošanas, vai arī Jūs varat tos lietot jebkurā laikā vienlaicīgi ar uzturu. Tomēr, ja esat grūtniece, skatiet “Grūtniecība un barošana ar krūti”.

Grūtniecība un barošana ar krūti

- Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.
- Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums iestājas grūtniecība, un pajautāji par pretretrovīrusu terapijas iespējamiem ieguvumiem un riskiem Jums un Jūsu bērnam.
- **Antacīdi un uztura bagātinātāji, kas satur alumīniju un/vai magniju:** grūtniecības laikā Jums būs jālieto Biktarvy vismaz 2 stundas **pirms** vai 6 stundas **pēc** antacīdu, zāļu vai uztura bagātinātāju, kas satur alumīniju un/vai magniju, lietošanas.
- **Uztura bagātinātāji un zāles, kas satur kalciju, dzelzi un/vai cinku:** grūtniecības laikā Jums būs jālieto Biktarvy vismaz 2 stundas **pirms** vai 6 stundas **pēc** uztura bagātinātāju vai zāļu, kas satur kalciju, dzelzi un/vai cinku, lietošanas. Vai arī varat tos lietot kopā ar ēdienu jebkurā laikā.

Ja Jūs esat lietojusi Biktarvy grūtniecības laikā, Jūsu ārsts var noteikt regulāri veikt asins analīzes un citas diagnostiskās pārbaudes, lai novērotu bērna attīstību. Bērniem, kuru mātes grūtniecības laikā lietojušas nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitorus (NRTI), ieguvums no aizsardzības pret HIV attaisno blakusparādību risku.

Nebarojiet bērnu ar krūti ārstēšanas laikā ar Biktarvy. Tas ir tāpēc, ka dažas šo zāļu aktīvās vielas izdalās ar mātes pienu. Sievietēm ar HIV nav ieteicams barot bērnu ar krūti, jo bērnam ar mātes pienu var tikt nodota HIV infekcija. Ja barojat bērnu ar krūti vai domājat par barošanu ar krūti, **tas pēc iespējas drīz ir jāapspriež ar ārstu.**

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Biktarvy var izraisīt reiboni. Ja Jums Biktarvy lietošanas laikā rodas reibonis, nevadiet transportlīdzekli vai nebrauciet ar velosipēdu un nelietojiet ierīces un mehānismus.

Biktarvy satur nātriju

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Biktarvy

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Ir divu stiprumu Biktarvy tabletes. Ārsts Jums parakstīs vecumam un ķermeņa masai atbilstošo tableti.

Ieteicamā deva ir:

2 gadus veci un vecāki bērni, kuru ķermeņa masa ir vismaz 14 kg, bet mazāka nekā 25 kg: viena tablete katru dienu kopā ar uzturu vai bez tā (viena 30 mg/120 mg/15 mg tablete).

Rūgtās garšas dēļ tableti nav ieteicams sakošļāt vai sasmalcināt.

Ja Jums ir grūti norīt veselu tableti, varat to sadalīt uz pusēm. Tabletes abas puses lietojiet vienu pēc otras, lai saņemtu pilnu devu. Neglabājiet sadalīto tableti.

Tabletei dalījuma līnija ir tikai tāpēc, lai atvieglotu tabletes salaušanu, ja bērnam ir grūti norīt veselu tableti.

90 dienu vairāku kastīšu iepakojumā kopā atrodas trīs 30 dienu iepakojumi.

→ Konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, ja lietojat:

- **antacīdus**, kas satur alumīnija un/vai magnija hidroksīdu, lai ārstētu kuņģa čūlu, grēmas vai skābes atvilkni;
- **minerālvielas vai vitamīnus**, kas satur magniju, cinku vai dzelzi.

→ Sīkāku informāciju par šo zāļu lietošanu kopā ar Biktarvy skatīt 2. punktā.

Ja Jums veic dialīzi, lietojiet Biktarvy dienas devu pēc dialīzes pabeigšanas.

Ja esat lietojis Biktarvy vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis Biktarvy vairāk par ieteikto devu, Jūs esat pakļauts paaugstinātam šo zāļu iespējamo blakusparādību riskam (skatīt 4. punktu, “*Iespējamās blakusparādības*”).

Nekavējoties sazinieties ar ārstu vai tuvāko ātrās palīdzības nodaļu. Paņemiet tablešu pudeli vai kastīti līdzi, tādējādi Jūs viegli varēsiet pastāstīt, kādas zāles esat lietojis.

Ja esat aizmirsis lietot Biktarvy

Ir svarīgi, lai Jūs neizlaistu nevienu Biktarvy devu.

Ja esat izlaidis devu:

- **ja ievērojat to 18 stundu laikā** kopš paredzētā Biktarvy lietošanas laika, ieņemiet tableti, cik ātri vien iespējams. Lietojiet nākamo devu kā paredzēts;
- **ja ievērojat to pēc 18 stundām vai vēlāk** pēc paredzētā Biktarvy lietošanas laika, nelietojiet nokavēto devu. Nogaidiet un lietojiet nākamo devu paredzētajā laikā.

Ja 1 stundas laikā pēc Biktarvy lietošanas Jums **sākas vemšana** lietojiet vēl vienu tableti. Ja vemšana sākas vairāk nekā 1 stundu pēc Biktarvy lietošanas, Jums nav jālieto vēl viena tablete līdz nākamajai regulāri ievērotajai tabletei.

Nepārtrauciet lietot Biktarvy

Nepārtrauciet Biktarvy lietošanu, vispirms neapspriežoties ar ārstu. Biktarvy lietošanas pārtraukšana var nopietni ietekmēt Jūsu atbildes reakciju uz turpmāko ārstniecību. Ja kāda iemesla dēļ Biktarvy lietošana tiek pārtraukta, pirms Biktarvy tablešu lietošanas atsākšanas, sazinieties ar ārstu.

Kad Jūsu rīcībā esošais Biktarvy daudzums ir samazinājies, saņemiet tās vēl pie ārsta vai farmaceita. Tas ir ļoti svarīgi, jo, pārtraucot zāļu lietošanu pat uz neilgu laika periodu, vīrusa daudzums var sākt pieaugt. Šādā gadījumā slimību var būt grūtāk ārstēt.

Ja Jums ir gan HIV infekcija, gan B hepatīts, ir īpaši svarīgi, lai Jūs nepārtrauktu Biktarvy ārstēšanu, pirms neesat konsultējies ar ārstu. Jums var būt jāveic asins analīzes vairākus mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas. Dažiem pacientiem ar progresējušu aknu slimību vai cirozi ārstēšanās pārtraukšana nav ieteicama, jo tā var pastiprināt Jūsu hepatītu, kas var būt dzīvībai bīstami.

→ **Nekavējoties pastāstiet ārstam** par jauniem vai neparastiem simptomiem pēc ārstēšanas pārtraukšanas, īpaši par simptomiem, ko Jūs saistāt ar B hepatīta infekciju.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Iespējamās blakusparādības: nekavējoties pastāstiet ārstam

- **Jebkādas iekaisuma vai infekcijas pazīmes.** Dažiem pacientiem ar progresējušu HIV infekciju (AIDS) un oportūnistiskām infekcijām anamnēzē (infekcijas, kas attīstās cilvēkiem ar imūnsistēmas nomākumu), var rasties iepriekšējo infekciju iekaisuma simptomi vai pazīmes drīz pēc HIV terapijas uzsākšanas. Šie simptomi var liecināt, ka Jūsu organisma uzlabotā imūnsistēma cīnās ar infekciju, kas iepriekš noritējusi bez redzamiem simptomiem.

- Uzsākot lietot zāles HIV infekcijas ārstēšanai, var veidoties arī **autoimūni traucējumi** - imūnā sistēma uzbrūk veselīem organisma audiem. Autoimūnie traucējumi var veidoties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas. Vērojiet, vai nerodas kādi infekcijas simptomi vai citi simptomi, piemēram:
 - muskuļu vājums;
 - vājums, kas sākas plaukstās un pēdās un pārvietojas augšup pa ķermeni;
 - sirdsklauves, trīce vai hiperaktivitāte.

→ Ja novērojat kādus no šiem simptomiem vai iekaisuma un infekcijas simptomus, nekavējoties pastāstiet ārstam.

Bieži sastopamas blakusparādības

(var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- depresija
- neparasti sapņi
- galvassāpes
- reibonis
- caureja
- slikta dūša (*nelabums*)
- nogurums (*nespēks*)
- palielināta ķermeņa masa

Retāk sastopamās blakusparādības

(var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- anēmija
- vemšana
- sāpes vēderā
- gremošanas traucējumi, kas rada nepatīkamu sajūtu pēc ēšanas (*dispepsija*)
- gāzes (*vēdera pūšanās*)
- sejas, lūpu, mēles vai rīkles pietūkums (*angioedēma*)
- nieze (*pruritus*)
- izsitumi
- nātrene (*urtikārija*)
- sāpes locītavās (*artralģija*)
- pašnāvnieciskas domas un pašnāvības mēģinājums (jo īpaši pacientiem, kuriem iepriekš bijusi depresija vai garīgās veselības problēmas)
- trauksme
- miega traucējumi

Asins analīzes var arī uzrādīt:

- augstāku līmeni vielām, kuras sauc par bilirubīnu un/vai seruma kreatinīnu asinīs.

Reti sastopamās blakusparādības

(var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem)

- Stīvensa-Džonsona sindroms ir nopietns, dzīvībai bīstams stāvoklis, kas parasti sākas ar gripai līdzīgiem simptomiem. Dažas dienas vēlāk parādās arī citi simptomi, to skaitā:
 - sāpīga sarkana vai purpura krāsas āda, kas izskatās kā apdedzināta un lobās;
 - pūslīši uz ādas, mutes, deguna un dzimumorgāniem;
 - sarkanas, sāpīgas, asarojošas acis.

→ Ja Jums ir kāds no šiem simptomiem, nekavējoties pārtrauciet zāļu lietošanu un pastāstiet uzreiz ārstam.

→ Ja kāda no šīm blakusparādībām kļūst nopietna, pastāstiet to ārstam.

Citas blakusparādības, kuras var novērot HIV ārstēšanas laikā

Sekojošo blakusparādību biežums nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

- **Kaulu problēmas.** Dažiem pacientiem, kuri lieto kombinētās pretretrovīrusu terapijas līdzekļus kā Biktarvy, var attīstīties kaulu slimība, ko sauc par *osteonekrozi* (kaulaudu atmiršana, ko izraisa asins apgādes zudums kaulā). Šo zāļu lietošana ilgāku laiku, kortikosteroīdu lietošana, alkohola lietošana, smags imūnsistēmas nomākums un palielināta ķermeņa masa var būt daži no daudzajiem šīs slimības riska faktoriem. Osteonekrozes pazīmes ir:
 - locītavu stīvums;
 - smeldze un sāpes locītavās (īpaši gūžās, ceļos un plecos);
 - apgrūtinātas kustības.

→ Ja ievērojat kādu no šīm blakusparādībām, pastāstiet ārstam.

HIV infekcijas ārstēšanas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs. Tas daļēji tiek saistīts ar veselības atgūšanu un dzīvesveidu, bet lipīdu līmeņa izmaiņu gadījumā – dažreiz arī ar zālēm pret HIV. Jūsu ārsts veiks izmeklējumus, lai atklātu šīs izmaiņas.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot **V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju**. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Biktarvy

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un pudeles vai blistera plāksnītes pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma. Uzglabāt cieši noslēgtā pudelē. Nelietot, ja pudeles aizdare ir bojāta vai noņemta.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiert farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Biktarvy satur

Aktīvās vielas ir biktgravīrs, emtricitabīns un tenofovīra alafenamīds. Katra Biktarvy tablete satur biktgravīra nātrija sāli, kas atbilst 30 mg biktgravīra, 120 mg emtricitabīna un tenofovīra alafenamīda fumarātu, kas atbilst 15 mg tenofovīra alafenamīda.

Citas sastāvdaļas ir

Tabletes kodols:

mikrokristāliskā celuloze (E460), kroskarmelozes nātrija sāls (E468), magnija stearāts (E470b).

Apvalks:

polivinilspirts (E203), titāna dioksīds (E171), makrogols (E1521), talks (E553b), sarkanais dzelzs oksīds (E172), melnais dzelzs oksīds (E172).

Biktarvy ārējais izskats un iepakojums

Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg apvalkotās tabletes ir sārtas, kapsulas formas, apvalkotas tabletes ar iespiestu uzrakstu “BVY” vienā tabletes pusē un dalījuma līniju otrā tabletes pusē.

Tabletes ir pieejamas pudelēs. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Biktarvy ir pieejams pudelēs pa 30 tabletēm un pakās pa 3 pudelēm, katrā pa 30 tabletēm. Katrā pudelē ir silikagela mitruma absorbents, kam jāatrodas pudelē, lai aizsargātu tabletes. Silikagela mitruma absorbents atrodas atsevišķā paciņā vai skārda kārbīnā un to nedrīkst norīt.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Īrija

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

Gilead Sciences, S.L.

Tel: + 34 (0) 91 378 98 30

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

Lietošanas instrukcija: informācija zāļu lietotājam

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg apvalkotās tabletes bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide

Pirms šo zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiest ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Ja Biktarvy ir parakstīts Jūsu bērnam, ņemiet vērā, ka visa informācija šajā lietošanas instrukcijā ir adresēta Jūsu bērnam (šādā gadījumā “Jūs” vietā lasiet “Jūsu bērns”).

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Biktarvy un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Biktarvy lietošanas
3. Kā lietot Biktarvy
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Biktarvy
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Biktarvy un kādam nolūkam to lieto

Biktarvy satur trīs aktīvās vielas:

- **biktegravīru**, pretretrovīrusu zāles, kas pazīstamas kā integrāzes ķēdes inhibitors (*integrase strand transfer inhibitor*, INSTI);
- **emtricitabīnu**, pretretrovīrusu zāles, kas pazīstamas kā nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitors (NRTI);
- **tenofovīra alafenamīdu**, pretretrovīrusu zāles, kas pazīstamas kā nukleotīdu reversās transkriptāzes inhibitors (NtRTI).

Biktarvy ir viena tablete, kas paredzēta cilvēka imūndeficīta 1. tipa vīrusa (HIV-1) infekcijas ārstēšanai pieaugušajiem, pusaudžiem un 2 gadus veciem un vecākiem bērniem, kuru ķermeņa masa ir vismaz 14 kg.

Biktarvy samazina HIV daudzumu Jūsu organismā. Tas uzlabos Jūsu imūno sistēmu un samazinās ar HIV infekciju saistīto slimību attīstības risku.

2. Kas Jums jāzina pirms Biktarvy lietošanas

Nelietojiet Biktarvy šādos gadījumos

- **ja Jums ir alerģija pret biktegravīru, emtricitabīnu, tenofovīra alafenamīdu vai kādu citu** (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- **ja Jūs pašreiz lietojat kādas no šīm zālēm:**
 - **rifampicīnu**, ko lieto dažu bakteriālu infekciju, piemēram, tuberkulozes, ārstēšanai;
 - **divšķautņu asinszāli** (*Hypericum perforatum*), kas ir augu izcelsmes līdzeklis depresijas un trauksmes ārstēšanai vai to saturošas zāles.

→ Ja kāds no šiem punktiem attiecas uz Jums, **nelietojiet Biktarvy un nekavējoties pastāstiet ārstam.**

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Biktarvy lietošanas konsultējieties ar ārstu:

- **Ja Jums ir vai ir bijusi aknu slimība, tostarp hepatīts.** Pacienti, kuriem ir aknu slimība, ieskaitot hronisku B vai C hepatītu, un kuras ārstē ar pretretrovīrusu līdzekļiem, ir paaugstināts smagu un potenciāli letālu aknu komplikāciju risks. Ja Jums ir B hepatīta infekcija, ārsts rūpīgi izvērtēs Jums piemērotāko ārstēšanas shēmu.
- **Ja Jums ir B hepatīta infekcija.** Pārstājot lietot Biktarvy, aknu problēmas var pasliktināties.
→ Nepārtrauciet lietot Biktarvy, ja Jums ir B hepatīta infekcija. Vispirms konsultējieties ar ārstu. Sīkāku informāciju skatiet 3. punktā, „*Nepārtrauciet lietot Biktarvy*”.
- **Ja Jums ir bijusi nieru slimība vai ja, veicot pārbaudes, Jums ir konstatētas nieru problēmas.** Ārsts var nozīmēt asins analīzes, lai uzraudzītu Jūsu nieru darbību gan brīdī, kad ārstēšana ar Biktarvy tiek uzsākta, gan tās gaitā.

Biktarvy lietošanas laikā

Uzsākot Biktarvy lietošanu, novērojiet, vai nerodas:

- **iekaisuma vai infekcijas pazīmes;**
- **sāpes locītavās, stīvums vai kaulu problēmas.**

→ Ja novērojat kādus no šiem simptomiem, **nekavējoties pastāstiet ārstam.** Vairāk informācijas skatīt 4. punktā, „*Iespējamās blakusparādības*”.

Pastāv iespēja, ka, lietojot Biktarvy ilgāku laika periodu, Jums varētu rasties nieru darbības traucējumi (skatīt *Brīdinājumi un piesardzība lietošanā*).

Ar šīm zālēm nevar izārstēt HIV infekciju. Lietojot Biktarvy, Jums vēl aizvien var rasties infekcijas vai citas ar HIV infekciju saistītas slimības.

Bērni un pusaudži

Nedodiet šīs zāles bērniem un pusaudžiem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 25 kg, neatkarīgi no vecuma. Bērniem, kuri ir vismaz 2 gadus veci un kuru ķermeņa masa ir vismaz 14 kg, bet mazāka par 25 kg ir pieejamas Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg apvalkotās tabletes. Biktarvy lietošana bērniem līdz 2 gadu vecumam vai bērniem ar ķermeņa masu mazāku par 14 kg vēl nav pētīta.

Ir ziņots par kaulu masas zudumu dažiem bērniem vecumā no 3 līdz mazāk nekā 12 gadiem, kuri saņēma vienu no Biktarvy sastāvā esošajām aktīvajām vielām (tenofovīra alafenamīdu). Ietekme uz bērnu kaulu veselību ilgtermiņā, ieskaitot kaulu lūzumu risku nākotnē, nav noskaidrota. Jūsu ārsts nepieciešamības gadījumā uzraudzīs Jūsu bērna kaulu veselību.

Citas zāles un Biktarvy

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Iespējama Biktarvy mijiedarbība ar citām zālēm. Rezultātā var tikt ietekmēts Biktarvy vai citu zāļu daudzums asinīs. Tas var traucēt normālu zāļu darbību vai pastiprināt blakusparādības. Dažos gadījumos ārstam var nākties pielāgot devu vai pārbaudīt līmeni asinīs.

Nekad nelietojiet šīs zāles, ja lietojat Biktarvy:

- **rifampicīnu**, ko lieto dažu bakteriālu infekciju, piemēram, tuberkulozes, ārstēšanai;
- **divšķautņu asinszāli** (*Hypericum perforatum*), kas ir augu izcelsmes līdzeklis depresijas un trauksmes ārstēšanai vai to saturošas zāles;

→ Ja Jūs lietojat jebkuras no šīm zālēm, **nelietojiet Biktarvy un nekavējoties pastāstiet ārstam.**

Konsultējieties ar ārstu, ja Jūs lietojat tālāk minētās zāles.

- **zāles HIV un/vai B hepatīta ārstēšanai**, ieskaitot:
 - adefovīra dipivoksilu, atazanavīru, biktegravīru, emtricitabīnu, lamivudīnu, tenofovīra alafenamīdu vai tenofovīra disoproksilu;
- **antibiotikas, ko lieto baktēriju infekciju ārstēšanai**, un kas satur:
 - azitromicīnu, klaritromicīnu, rifabutīnu vai rifapentīnu;
- **pretkrampju līdzekļus**, kurus lieto epilepsijas ārstēšanai un kuri satur:
 - karbamazepīnu, okskarbazepīnu, fenobarbitālu vai fenitoīnu;
- **imūnsupresantus**, kurus lieto organisma imūnās atbildes reakcijas kontrolei pēc transplantācijas un kas satur ciklosporīnu;
- **zāles čūlu ārstēšanai**, kas satur sukralfātu.

→ **Pastāstiet ārstam, ja lietojat jebkuras no šīm zālēm.** Nepārtrauciet ārstēšanu, nesazinoties ar ārstu.

Konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, ja lietojat:

- **antacīdus**, kas satur alumīnija un/vai magnija hidroksīdu, lai ārstētu kuņģa čūlu, grēmas vai skābes atvilkni;
- **minerālvielas vai vitamīnus**, kas satur magniju, cinku vai dzelzi.

→ Ja lietojat jebkuras no šīm zālēm, **pirms Biktarvy lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.**

- **Antacīdi un uztura bagātinātāji, kas satur alumīniju un/vai magniju:** Jums būs jālieto Biktarvy vismaz 2 stundas **pirms** alumīniju un/vai magniju saturošu antacīdu vai uztura bagātinātāju lietošanas. Vai arī Jūs varat lietot Biktarvy kopā ar uzturu vismaz 2 stundas **pēc** antacīdu vai šo uztura bagātinātāju lietošanas. Tomēr, ja esat grūtniece, skatiet “Grūtniecība un barošana ar krūti”.
- **Dzelzs un/vai cinka uztura bagātinātāji:** Jums būs jālieto Biktarvy vismaz 2 stundas **pirms** dzelzs un/vai cinka uztura bagātinātāju lietošanas, vai arī Jūs varat tos lietot jebkurā laikā vienlaicīgi ar uzturu. Tomēr, ja esat grūtniece, skatiet “Grūtniecība un barošana ar krūti”.

Grūtniecība un barošana ar krūti

- Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.
- Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums iestājas grūtniecība, un pajautājiert par pretretrovīrusu terapijas iespējamiem ieguvumiem un riskiem Jums un Jūsu bērnam.
- **Antacīdi un uztura bagātinātāji, kas satur alumīniju un/vai magniju:** grūtniecības laikā Jums būs jālieto Biktarvy vismaz 2 stundas **pirms** vai 6 stundas **pēc** antacīdu, zāļu vai uztura bagātinātāju, kas satur alumīniju un/vai magniju, lietošanas.
- **Uztura bagātinātāji un zāles, kas satur kalciju, dzelzi un/vai cinku:** grūtniecības laikā Jums būs jālieto Biktarvy vismaz 2 stundas **pirms** vai 6 stundas **pēc** uztura bagātinātāju vai zāļu, kas satur kalciju, dzelzi un/vai cinku, lietošanas. Vai arī varat tos lietot kopā ar ēdienu jebkurā laikā.

Ja Jūs esat lietojusi Biktarvy grūtniecības laikā, Jūsu ārsts var noteikt regulāri veikt asins analīzes un citas diagnostiskās pārbaudes, lai novērotu bērna attīstību. Bērniem, kuru mātes grūtniecības laikā lietojušas nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitorus (NRTI), ieguvums no aizsardzības pret HIV attaisno blakusparādību risku.

Nebarojiet bērnu ar krūti ārstēšanas laikā ar Biktarvy. Tas ir tāpēc, ka dažas šo zāļu aktīvās vielas izdalās ar mātes pienu. Sievietēm ar HIV nav ieteicams barot bērnu ar krūti, jo bērnam ar mātes pienu var tikt nodota HIV infekcija. Ja barojat bērnu ar krūti vai domājat par barošanu ar krūti, **tas pēc iespējas drīz ir jāapspriež ar ārstu.**

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Biktarvy var izraisīt reiboni. Ja Jums Biktarvy lietošanas laikā rodas reibonis, nevadiet transportlīdzekli vai nebrauciet ar velosipēdu un nelietojiet ierīces un mehānismus.

Biktarvy satur nātriju

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Biktarvy

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam vai farmaceitam.

Ir divu stiprumu Biktarvy tabletes. Ārsts Jums parakstīs vecumam un ķermeņa masai atbilstošo tableti.

Ieteicamā deva ir:

Pieaugušie, pusaudži un bērni, kuru ķermeņa masa ir vismaz 25 kg: viena tablete katru dienu kopā ar uzturu vai bez tā (viena 50 mg/200 mg/25 mg tablete).

Rūgtās garšas dēļ tableti nav ieteicams sakošļāt vai sasmalcināt.

Ja Jums ir grūti norīt veselu tableti, varat to sadalīt uz pusēm. Tabletes abas puses lietojiet vienu pēc otras, lai saņemtu pilnu devu. Neglabāriet sadalīto tableti.

Biktarvy 30 dienu blisteriepakojumā ir četras 7 blisteru plāksnītes un viena 2 blisteru plāksnīte. Lai palīdzētu izsekot zāļu lietošanas ilgumam 30 dienu laikā, uz 7 blisteru plāksnītēm ir uzdrukātas nedēļas dienas, un uz 2 blisteru plāksnītes var uzrakstīt attiecīgās nedēļas dienas. 90 dienu vairāku kastīšu iepakojumā kopā atrodas trīs 30 dienu iepakojumi.

→ Konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, ja lietojat:

- **antacīdus**, kas satur alumīnija un/vai magnija hidroksīdu, lai ārstētu kuņģa čūlu, grēmas vai skābes atvilkni;
- **minerālvielas vai vitamīnus**, kas satur magniju, cinku vai dzelzi.

→ Sīkāku informāciju par šo zāļu lietošanu kopā ar Biktarvy skatīt 2. punktā.

Ja Jums veic dialīzi, lietojiet Biktarvy dienas devu pēc dialīzes pabeigšanas.

Ja esat lietojis Biktarvy vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis Biktarvy vairāk par ieteikto devu, Jūs esat pakļauts paaugstinātam šo zāļu iespējamo blakusparādību riskam (skatīt 4. punktu, “*Iespējamās blakusparādības*”).

Nekavējoties sazinieties ar ārstu vai tuvāko ātrās palīdzības nodaļu. Paņemiet tablešu pudeli vai kastīti līdzi, tādējādi Jūs viegli varēsiet pastāstīt, kādas zāles esat lietojis.

Ja esat aizmirsis lietot Biktarvy

Ir svarīgi, lai Jūs neizlaistu nevienu Biktarvy devu.

Ja esat izlaidis devu:

- **ja ievērojat to 18 stundu laikā** kopš paredzētā Biktarvy lietošanas laika, ieņemiet tableti, cik ātri vien iespējams. Lietojiet nākamo devu kā paredzēts;
- **ja ievērojat to pēc 18 stundām vai vēlāk** pēc paredzētā Biktarvy lietošanas laika, nelietojiet nokavēto devu. Nogaidiet un lietojiet nākamo devu paredzētajā laikā.

Ja 1 stundas laikā pēc Biktarvy lietošanas Jums **sākas vemšana** lietojiet vēl vienu tableti. Ja vemšana sākas vairāk nekā 1 stundu pēc Biktarvy lietošanas, Jums nav jālieto vēl viena tablete līdz nākamajai regulāri iepļānotajai tabletei.

Nepārtrauciet lietot Biktarvy

Nepārtrauciet Biktarvy lietošanu, vispirms neapspriežoties ar ārstu. Biktarvy lietošanas pārtraukšana var nopietni ietekmēt Jūsu atbildes reakciju uz turpmāko ārstniecību. Ja kāda iemesla dēļ Biktarvy lietošana tiek pārtraukta, pirms Biktarvy tablešu lietošanas atsākšanas, sazinieties ar ārstu.

Kad Jūsu rīcībā esošais Biktarvy daudzums ir samazinājies, saņemiet tās vēl pie ārsta vai farmaceita. Tas ir ļoti svarīgi, jo, pārtraucot zāļu lietošanu pat uz neilgu laika periodu, vīrusa daudzums var sākt pieaugt. Šādā gadījumā slimību var būt grūtāk ārstēt.

Ja Jums ir gan HIV infekcija, gan B hepatīts, ir īpaši svarīgi, lai Jūs nepārtrauktu Biktarvy ārstēšanu, pirms neesat konsultējies ar ārstu. Jums var būt jāveic asins analīzes vairākus mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas. Dažiem pacientiem ar progresējušu aknu slimību vai cirozi ārstēšanās pārtraukšana nav ieteicama, jo tā var pastiprināt Jūsu hepatītu, kas var būt dzīvībai bīstami.

→ **Nekavējoties pastāstiet ārstam** par jauniem vai neparastiem simptomiem pēc ārstēšanas pārtraukšanas, īpaši par simptomiem, ko Jūs saistāt ar B hepatīta infekciju.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Iespējamās blakusparādības: nekavējoties pastāstiet ārstam

- **Jebkādas iekaisuma vai infekcijas pazīmes.** Dažiem pacientiem ar progresējušu HIV infekciju (AIDS) un oportūnistiskām infekcijām anamnēzē (infekcijas, kas attīstās cilvēkiem ar imūnsistēmas nomākumu), var rasties iepriekšējo infekciju iekaisuma simptomi vai pazīmes drīz pēc HIV terapijas uzsākšanas. Šie simptomi var liecināt, ka Jūsu organisma uzlabotā imūnsistēma cīnās ar infekciju, kas iepriekš noritējusi bez redzamiem simptomiem.

- Uzsākot lietot zāles HIV infekcijas ārstēšanai, var veidoties arī **autoimūni traucējumi** - imūnā sistēma uzbrūk veselīem organisma audiem. Autoimūnie traucējumi var veidoties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas. Vērojiet, vai nerodas kādi infekcijas simptomi vai citi simptomi, piemēram:
 - muskuļu vājums;
 - vājums, kas sākas plaukstās un pēdās un pārvietojas augšup pa ķermeni;
 - sirdsklauves, trīce vai hiperaktivitāte.

→ Ja novērojat kādus no šiem simptomiem vai iekaisuma un infekcijas simptomus, nekavējoties pastāstiet ārstam.

Bieži sastopamas blakusparādības

(var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- depresija
- neparasti sapņi
- galvassāpes
- reibonis
- caureja
- slikta dūša (*nelabums*)
- nogurums (*nespēks*)
- palielināta ķermeņa masa

Retāk sastopamās blakusparādības

(var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- anēmija
- vemšana
- sāpes vēderā
- gremošanas traucējumi, kas rada nepatīkamu sajūtu pēc ēšanas (*dispepsija*)
- gāzes (*vēdera pūšanās*)
- sejas, lūpu, mēles vai rīkles pietūkums (*angioedēma*)
- nieze (*pruritus*)
- izsitumi
- nātrene (*urtikārija*)
- sāpes locītavās (*artralģija*)
- pašnāvnieciskas domas un pašnāvības mēģinājums (jo īpaši pacientiem, kuriem iepriekš bijusi depresija vai garīgās veselības problēmas)
- trauksme
- miega traucējumi

Asins analīzes var arī uzrādīt:

- augstāku līmeni vielām, kuras sauc par bilirubīnu un/vai seruma kreatinīnu asinīs.

Reti sastopamās blakusparādības

(var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem)

- Stīvensa-Džonsona sindroms ir nopietns, dzīvībai bīstams stāvoklis, kas parasti sākas ar gripai līdzīgiem simptomiem. Dažas dienas vēlāk parādās arī citi simptomi, to skaitā:
 - sāpīga sarkana vai purpura krāsas āda, kas izskatās kā apdedzināta un lobās;
 - pūslīši uz ādas, mutes, deguna un dzimumorgāniem;
 - sarkanas, sāpīgas, asarojošas acis.

→ Ja Jums ir kāds no šiem simptomiem, nekavējoties pārtrauciet zāļu lietošanu un pastāstiet uzreiz ārstam.

→ Ja kāda no šīm blakusparādībām kļūst nopietna, pastāstiet to ārstam.

Citas blakusparādības, kuras var novērot HIV ārstēšanas laikā

Sekojošo blakusparādību biežums nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

- **Kaulu problēmas.** Dažiem pacientiem, kuri lieto kombinētās pretretrovīrusu terapijas līdzekļus kā Biktarvy, var attīstīties kaulu slimība, ko sauc par *osteonekrozi* (kaulaudu atmiršana, ko izraisa asins apgādes zudums kaulā). Šo zāļu lietošana ilgāku laiku, kortikosteroīdu lietošana, alkohola lietošana, smags imūnsistēmas nomākums un palielināta ķermeņa masa var būt daži no daudzajiem šīs slimības riska faktoriem. Osteonekrozes pazīmes ir:
 - locītavu stīvums;
 - smeldze un sāpes locītavās (īpaši gūžās, ceļos un plecos);
 - apgrūtinātas kustības.

→ Ja ievērojat kādu no šīm blakusparādībām, pastāstiet ārstam.

HIV infekcijas ārstēšanas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs. Tas daļēji tiek saistīts ar veselības atgūšanu un dzīvesveidu, bet lipīdu līmeņa izmaiņu gadījumā – dažreiz arī ar zālēm pret HIV. Jūsu ārsts veiks izmeklējumus, lai atklātu šīs izmaiņas.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot **V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju**. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Biktarvy

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un pudeles vai blistera plāksnītes pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Pudele

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma. Uzglabāt cieši noslēgtā pudelē. Nelietot, ja pudeles aizdare ir bojāta vai noņemta.

Blisteris

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma. Nelietot, ja uz blistera esošā folija ir ieplēsta vai sadurta.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiert farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Biktarvy satur

Aktīvās vielas ir biktegravīrs, emtricitabīns un tenofovīra alafenamīds. Katra Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg tablete satur biktegravīra nātrija sāli, kas atbilst 50 mg biktegravīra, 200 mg emtricitabīna un tenofovīra alafenamīda fumarātu, kas atbilst 25 mg tenofovīra alafenamīda.

Citas sastāvdaļas ir

Tabletes kodols:

mikrokristāliskā celuloze (E460), kroskarmelozes nātrija sāls (E468), magnija stearāts (E470b).

Apvalks:

polivinilspirts (E203), titāna dioksīds (E171), makrogols (E1521), talks (E553b), sarkanais dzelzs oksīds (E172), melnais dzelzs oksīds (E172).

Biktarvy ārējais izskats un iepakojums

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg apvalkotās tabletes ir violeti brūnas, kapsulas formas, apvalkotas tabletes ar iespiestu uzrakstu “GSI” vienā tabletes pusē un “9883” otrā tabletes pusē.

Tabletes ir pieejamas pudelēs vai blisteriepakojumā. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Pudele

Biktarvy ir pieejams pudelēs pa 30 tabletēm un pakās pa 3 pudelēm, katrā pa 30 tabletēm. Katrā pudelē ir silikagela mitruma absorbents, kam jāatrodas pudelē, lai aizsargātu tabletes. Silikagela mitruma absorbents atrodas atsevišķā paciņā vai skārda kārbīņā un to nedrīkst norīt.

Blisteris

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg tabletes ir pieejamas arī 30 tablešu blisteriepakojumos un vairāku kastīšu iepakojumos, kas satur 3 kastītes ar 30 tabletēm katrā. Katrā atsevišķā iepakojumā ir 4 blistera plāksnītes, kas satur 7 tabletes, un 1 blistera plāksnīte, kas satur 2 tabletes. Katrā blistera iedobē atrodas mitruma absorbents, kuru nedrīkst izņemt vai norīt.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Īrija

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta .

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

IV PIELIKUMS

ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMU IZMAIŅU PAMATOJUMS

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC*) novērtējuma ziņojumu par biktegravīra/emtricitabīna/tenofovīra alafenamīda periodiski atjaunojamo(-ajiem) drošuma ziņojumu(-iem) (PADZ), *PRAC* zinātniskie secinājumi ir šādi:

Ņemot vērā literatūrā pieejamos datus par tenofovīra alafenamīda izdalīšanos mātes pienā, *PRAC* secināja, ka informācija par zālēm, kas satur tenofovīra alafenamīdu, ir attiecīgi jāgroza.

Ņemot vērā pieejamos datus par biktegravīru/emtricitabīnu/tenofovīra alafenamīdu un palielinātu ķermeņa masu, kas iegūti no literatūras un klīnisko pētījumu datiem, *PRAC* uzskata, ka cēloņsakarība starp biktegravīru/emtricitabīnu/tenofovīra alafenamīdu un palielinātu ķermeņa masu ir vismaz pamatoti iespējama. *PRAC* secināja, ka biktegravīra/emtricitabīna/tenofovīra alafenamīda zāļu informācija ir attiecīgi jāgroza.

Ņemot vērā pieejamos datus par Biktarvy un tā mijiedarbību ar cinku, pamatojoties uz *in vitro* datiem un pēcpārdošanas datiem, *PRAC* uzskata, ka cinks varētu būt biktegravīra/emtricitabīna/tenofovīra alafenamīda helātu veidošanās aģents. *PRAC* secināja, ka biktegravīra/emtricitabīna/tenofovīra alafenamīda zāļu informācija ir attiecīgi jāgroza.

Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja (*CHMP*) ir izskatījusi *PRAC* ieteikumu un piekrīt *PRAC* vispārējiem secinājumiem un ieteikuma pamatojumam.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par biktegravīru/emtricitabīnu/tenofovīra alafenamīdu, *CHMP* uzskata, ka ieguvuma un riska attiecība zālēm, kuras satur aktīvo vielu(-as) biktegravīru/emtricitabīnu/tenofovīra alafenamīdu, ir nemainīga, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CHMP iesaka mainīt reģistrācijas nosacījumus.