

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg comprimate filmate
Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține bictegavir sodic echivalent cu bictegavir 30 mg, emtricitabină 120 mg și fumarat de tenofovir alafenamidă echivalent cu tenofovir alafenamidă 15 mg.

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține bictegavir sodic echivalent cu bictegavir 50 mg, emtricitabină 200 mg și fumarat de tenofovir alafenamidă echivalent cu tenofovir alafenamidă 25 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg comprimate filmate

Comprimat filmat, în formă de capsulă, de culoare roz, marcat cu „BVY” pe o parte și cu o linie mediană pe cealaltă parte a comprimatului. Fiecare comprimat are dimensiunile aproximative de 14 mm × 6 mm. Linia mediană are numai rolul de a ușura ruperea comprimatului pentru a fi înghițit ușor și nu de divizare în doze egale.

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg comprimate filmate

Comprimat filmat, în formă de capsulă, de culoare maro-liliachiu, marcat cu „GSI” pe o parte și cu „9883” pe cealaltă parte a comprimatului. Fiecare comprimat are dimensiunile aproximative de 15 mm × 8 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Biktarvy este indicat pentru tratarea infecției cu virusul imunodeficienței umane de tip 1 (HIV-1) la pacienți adulți, copii și adolescenți cu vârsta minimă de 2 ani și cu o greutate minimă de 14 kg fără evidențe prezente sau anterioare de rezistență virală la clasa inhibitorilor integrazei, emtricitabină sau tenofovir (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie început sub supravegherea unui medic cu experiență în tratarea infecției cu HIV.

Doze

Copii și adolescenți cu vârsta minimă de 2 ani și cu greutate minimă de 14 kg, dar sub 25 kg
Un comprimat de 30 mg/120 mg/15 mg administrat o dată pe zi.

Adulți, copii și adolescenți cu greutatea minimă de 25 kg
Un comprimat de 50 mg/200 mg/25 mg administrat o dată pe zi.

Doze omise

Dacă pacientul omite o doză de Biktarvy și trec mai puțin de 18 ore de la momentul când aceasta trebuia administrată, pacientul trebuie să ia Biktarvy cât mai curând posibil, și apoi să revină la schema de administrare normală. Dacă un pacient omite o doză de Biktarvy și trec mai mult de 18 ore de la momentul când aceasta trebuia administrată, pacientul nu trebuie să mai ia doza omisă și trebuie numai să respecte schema de administrare obișnuită

Dacă pacientul prezintă vărsături în interval de 1 oră de la administrarea Biktarvy, trebuie să ia un alt comprimat. Dacă pacientul prezintă vărsături după mai mult de 1 oră de la administrarea Biktarvy, nu trebuie să administreze o altă doză de Biktarvy până la următoarea doză programată în mod obișnuit.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei de Biktarvy la pacienții cu vârsta ≥ 65 ani (vezi pct. 4.8 și 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei de Biktarvy la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (clasa A conform clasificării Child-Pugh) sau moderată (clasa B conform clasificării Child-Pugh). Biktarvy nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică severă (clasa C conform clasificării Child-Pugh), de aceea, nu se recomandă administrarea de Biktarvy la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.4. și 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei de Biktarvy la pacienții cu o greutate ≥ 35 kg cu o valoare estimată a clearance-ului creatininei (Cl_{Cr}) ≥ 30 ml/minut.

Nu este necesară ajustarea dozei de Biktarvy la pacienții adulți cu boală renală în stadiu final (valoarea estimată a clearance-ului creatininei < 15 ml/minut) hemodializați cronic. Cu toate acestea, Biktarvy trebuie evitat în general și trebuie folosit la acești pacienți numai dacă se consideră că beneficiile potențiale depășesc riscurile potențiale (vezi pct. 4.4 și 5.2). În ziua hemodializei, Biktarvy trebuie administrat după încheierea tratamentului cu hemodializă.

Inițierea administrării de Biktarvy trebuie evitată la pacienții cu o valoare estimată a clearance-ului creatininei ≥ 15 ml/minut și < 30 ml/minut sau < 15 ml/minut care nu sunt hemodializați cronic, deoarece siguranța Biktarvy nu a fost determinată la această populație (vezi pct. 5.2).

Nu există date disponibile pentru recomandări de doză pentru pacienții cu greutate < 35 kg cu insuficiență renală sau la copii și adolescenți cu vârstă sub 18 ani cu boală renală în stadiu final.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Biktarvy la copii cu vârsta sub 2 ani sau cu greutatea sub 14 kg nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Administrare orală

Biktarvy poate fi administrat cu sau fără alimente (vezi pct. 5.2).

Din cauza gustului amar, se recomandă să nu se mestece sau zdrobească comprimatul filmat. Pentru pacienții care nu pot înghiți comprimatul întreg, acesta poate fi împărțit în două și ambele jumătăți trebuie administrate succesiv, asigurându-se că se administrează imediat întreaga doză.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Administrare concomitentă cu rifampicină și sunătoare (*Hypericum perforatum*) (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pacienți infectați concomitent cu HIV și virusul hepatitic B sau C

Pacienții cu hepatită B sau C cronică ce urmează un tratament antiretroviral prezintă un risc crescut de apariție a reacțiilor adverse severe la nivel hepatic, potențial letale.

Datele cu privire la siguranța și eficacitatea Biktarvy la pacienți infectați concomitent cu HIV-1 și virusul hepatitic C (VHC) sunt limitate.

Biktarvy conține tenofovir alafenamidă, care acționează activ împotriva virusului hepatitic B (VHB).

Întreruperea tratamentului cu Biktarvy la pacienții infectați concomitent cu HIV și VHB poate fi asociată cu exacerbări acute severe ale hepatitei. Pacienții infectați concomitent cu HIV și VHB, care întrerup tratamentul cu Biktarvy trebuie monitorizați cu atenție, atât clinic, cât și prin analize de laborator, timp de cel puțin câteva luni după întreruperea tratamentului.

Afecțiuni hepatice

Siguranța și eficacitatea Biktarvy la pacienții cu tulburări hepatice preexistente semnificative nu au fost stabilite.

Pacienții cu disfuncție hepatică preexistentă, inclusiv hepatită cronică activă, prezintă o frecvență crescută a anomaliilor funcției hepatice în timpul tratamentului antiretroviral combinat (TARC) și trebuie monitorizați conform practicii standard. Dacă există dovezi de exacerbare a afecțiunii hepatice la acești pacienți, trebuie luată în considerare întreruperea temporară sau definitivă a tratamentului.

Greutate corporală și parametri metabolici

În timpul terapiei antiretrovirale poate să apară o creștere a greutății corporale și a concentrației lipidelor plasmatică și a glicemiei. Astfel de modificări pot fi parțial asociate cu controlul asupra bolii și cu stilul de viață. În unele cazuri, există dovezi ale unui efect al tratamentului asupra lipidelor și greutății corporale. Monitorizarea lipidelor plasmatică și a glicemiei se realizează în conformitate cu protocoalele terapeutice stabilite pentru tratamentul infecției cu HIV. Tulburările lipidice trebuie tratate adecvat din punct de vedere clinic.

Disfuncție mitocondrială în urma expunerii *in utero*

Analogii nucleoz(t)idici pot afecta funcția mitocondrială în grade variabile, afectarea fiind cea mai pronunțată în cazul stavudinei, didanozinei și zidovudinei. Au fost raportate cazuri de disfuncție mitocondrială la sugarii HIV seronegativi expuși la analogi nucleozidici *in utero* și/sau postnatal; acestea au fost predominant asociate cu schemele de tratament care conțin zidovudină. Principalele reacții adverse observate sunt tulburările hematologice (anemie, neutropenie) și tulburările metabolice (hiperlactatemie, hiperlipazemie). Aceste evenimente au fost adesea tranzitorii. S-au raportat rar tulburări neurologice cu debut tardiv (hipertonie, convulsii, comportament anormal). Până în prezent, nu se știe dacă aceste tulburări neurologice sunt tranzitorii sau permanente. Aceste manifestări trebuie luate în considerare pentru orice copil expus *in utero* la analogi nucleoz(t)idici, care prezintă manifestări clinice severe de etiologie necunoscută, în special manifestări neurologice. Aceste manifestări nu afectează recomandările curente la nivel național privind utilizarea tratamentului antiretroviral de către gravide pentru prevenirea transmisiei verticale a infecției cu HIV.

Sindromul reactivării imune

La pacienții infectați cu HIV, cu deficit imun sever la momentul instituirii TARC, poate apărea o reacție inflamatorie în cadrul infecțiilor asimptomatice sau reziduale cu patogeni oportuniști, care poate determina stări clinice grave sau agravarea simptomelor. În mod tipic, astfel de reacții au fost observate în primele câteva săptămâni sau luni de la inițierea TARC. Exemplele relevante includ retinita determinată de citomegalovirus, infecțiile micobacteriene generalizate și/sau localizate și pneumonia cu *Pneumocystis jirovecii*. Orice simptome inflamatorii trebuie evaluate și, dacă este necesar, trebuie inițiat tratamentul.

S-au raportat, de asemenea, tulburări autoimune (cum este boala Graves și hepatita autoimună) în contextul reactivării imune; totuși, timpul raportat până la debut este variabil, iar aceste evenimente pot apărea la mai multe luni de la inițierea tratamentului.

Infecții oportuniste

Pacienților trebuie să li se aducă la cunoștință faptul că Biktarvy sau orice alt tratament antiretroviral nu vindecă infecția cu HIV și că este în continuare posibil să dezvolte infecții oportuniste și alte complicații ale infecției cu HIV. Prin urmare, pacienții trebuie să rămână sub stricta observație clinică a medicilor cu experiență în tratarea pacienților cu afecțiuni asociate infecției cu HIV.

Osteonecroză

Cu toate că etiologia este considerată a fi multifactorială (incluzând utilizarea de corticosteroizi, consumul de alcool, imunosupresia severă, indicele de masă corporală crescut), s-au raportat cazuri de osteonecroză mai ales la pacienții cu boală HIV avansată și/sau expunere îndelungată la TARC. Pacienții trebuie îndrumați să ceară sfatul medicului în cazul în care prezintă artralгии, redoare articulară sau dificultate la mișcare.

Nefrotoxicitatea

Cazurile de insuficiență renală după punerea pe piață, inclusiv insuficiența renală acută și tubulopatia renală proximală, au fost raportate la medicamente ce conțin tenofovir alafenamidă. Nu poate fi exclus un risc potențial de nefrotoxicitate rezultat ca urmare a expunerii cronice la concentrații plasmatice scăzute de tenofovir, din cauza administrării tratamentului cu tenofovir alafenamidă (vezi pct. 5.3).

Se recomandă ca funcția renală să fie evaluată la toți pacienții, înainte sau la inițierea tratamentului cu Biktarvy, și, de asemenea, monitorizată pe durata tratamentului la toți pacienții, dacă este necesar din punct de vedere clinic. La pacienții care prezintă scăderi clinic semnificative ale funcției renale sau cu semne de tubulopatie renală proximală, trebuie avută în vedere întreruperea administrării Biktarvy.

Pacienți cu boală renală în stadiu final cu hemodializă cronică

Biktarvy trebuie evitat în general, însă poate fi utilizat la adulți cu boală renală în stadiu final (cu o valoare estimată a $Cl_{Cr} < 15$ ml/minut) cu hemodializă cronică, dacă beneficiile potențiale depășesc riscurile potențiale (vezi pct. 4.2). Într-un studiu cu emtricitabină + tenofovir alafenamidă în asociere cu elvitegravir + cobicistat sub formă de comprimat combinat în doză fixă (E/C/F/TAF) la pacienți adulți infectați cu HIV-1 cu boală renală în stadiu final (valoare estimată a $Cl_{Cr} < 15$ ml/minut) cu hemodializă cronică, a fost menținută eficacitatea pe parcursul a 96 de săptămâni, însă expunerea la emtricitabină a fost semnificativ mai ridicată decât în cazul pacienților cu funcție renală normală. Eficacitatea a fost menținută de asemenea în faza de extensie a studiului, în cadrul căreia 10 pacienți au trecut la o schemă de tratament cu Biktarvy pentru 48 de săptămâni. Deși nu au fost identificate reacții adverse suplimentare, implicațiile expunerii crescute la emtricitabină rămân neclare (vezi pct. 4.8 și 5.2).

Administrarea concomitentă cu alte medicamente sau suplimente

Biktarvy nu trebuie administrat concomitent cu antiacide, medicamente orale sau suplimente care conțin magneziu, aluminiu, zinc sau fier, în condiții de repaus alimentar. Biktarvy trebuie administrat cu cel puțin 2 ore înainte de utilizarea de antiacide, medicamente orale sau suplimente care conțin magneziu și/sau aluminiu sau împreună cu alimente după 2 ore de la administrarea acestora. Biktarvy trebuie administrat cu cel puțin 2 ore înainte de suplimentele de fier și/sau zinc sau poate fi administrat oricând împreună cu alimente (vezi pct. 4.5).

La paciențele gravide, se recomandă ajustarea dozelor în cazul administrării concomitente de antiacide, medicamente orale sau suplimente care conțin cationi polivalenți (vezi pct. 4.5).

Unele medicamente nu sunt recomandate pentru administrare concomitentă cu Biktarvy: atazanavir, carbamazepină, ciclosporină (cu administrare i.v. sau orală), oxcarbazepină, fenobarbital, fenitoină, rifabutină, rifapentină sau sucralfat.

Biktarvy nu trebuie administrat concomitent cu alte medicamente antiretrovirale.

Copii și adolescenți

Au fost raportate reduceri ale densității minerale osoase DMO ($\geq 4\%$) la nivelul coloanei vertebrale și al întregului corp în afară de cap (ÎCÎC) la pacienți cu vârsta între 3 și < 12 ani cărora li s-au administrat medicamente care conțin tenofovir alafenamidă timp de 48 săptămâni (vezi pct. 4.8). Efectele pe termen lung ale modificărilor DMO asupra oaselor în creștere, inclusiv riscul de fractură, sunt incerte. Se recomandă o abordare multidisciplinară pentru a se decide monitorizarea corespunzătoare în timpul tratamentului.

Excipienți

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

Biktarvy nu trebuie administrat concomitent cu medicamente care conțin tenofovir alafenamidă, tenofovir disoproxil, lamivudină sau adefovir dipivoxil, utilizate pentru tratamentul infecției cu VHB.

Bictegravir

Bictegravirul este un substrat al CYP3A și UGT1A1. Administrarea concomitentă de bictegravir și medicamente care sunt inductori puternici atât ai CYP3A, cât și ai UGT1A1, cum sunt rifampicina sau sunătoare, pot scădea semnificativ concentrațiile plasmatice de bictegravir, ceea ce poate determina o pierdere a efectului terapeutic al Biktarvy și apariția rezistenței; prin urmare, administrarea concomitentă este contraindicată (vezi pct. 4.3). Administrarea concomitentă de bictegravir și medicamente care sunt inhibitori puternici atât ai CYP3A, cât și ai UGT1A1, cum sunt atazanavirul, poate crește semnificativ concentrațiile plasmatice de bictegravir; prin urmare, administrarea concomitentă nu este recomandată.

Bictegravirul este un substrat al gp-P și al BCRP. Relevanța clinică a acestei proprietăți nu este stabilită. Prin urmare, se recomandă precauție la asocierea bictegravirului cu medicamente cu acțiune cunoscută de inhibare a gp-P și/sau BCRP (de exemplu, macrolide, ciclosporină, verapamil, dronedaronă, glecaprevir/pibrentasvir) (vezi și tabelul de mai jos).

Bictegravirul inhibă transportorul de cationi organici de tip 2 (TCO2) și transportorul de extruziune multidrog și pentru toxine de tip 1 (MATE1) în condiții *in vitro*. Administrarea concomitentă de

Biktarvy cu metformin, un substrat al TCO2 și al MATE1, nu a determinat o creștere semnificativă din punct de vedere clinic a expunerii la metformin. Biktarvy poate fi administrat concomitent cu substraturi ale TCO2 și MATE1.

Bictegravirul nu este un inhibitor sau un inductor al CYP în condiții *in vivo*.

Emtricitabină

Studiile clinice *in vitro* și de farmacocinetică privind interacțiunile dintre medicamente au evidențiat faptul că există o posibilitate redusă de apariție a unor interacțiuni mediate de CYP, care implică emtricitabină și alte medicamente. Administrarea concomitentă de emtricitabină și medicamente care sunt eliminate prin secreție tubulară activă poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice de emtricitabină și/sau ale medicamentelor administrate concomitent. Medicamentele care determină scăderea funcției renale pot determina creșterea concentrațiilor plasmatice de emtricitabină.

Tenofovir alafenamidă

Tenofovir alafenamidă este transportat de glicoproteina P (gp-P) și de proteina de rezistență în cancerul mamar (*breast cancer resistance protein*, BCRP). Administrarea concomitentă de Biktarvy cu medicamente care afectează puternic activitatea gp-P și BCRP poate determina modificări în absorbția tenofovir alafenamidei. Se preconizează că medicamentele care induc activitatea gp-P (de exemplu rifabutina, carbamazepina, fenobarbitalul) vor determina scăderea absorbției tenofovir alafenamidei, ducând la o concentrație plasmatică scăzută a tenofovir alafenamidei, care poate duce la pierderea efectului terapeutic al Biktarvy și la apariția rezistenței. Administrarea concomitentă de Biktarvy cu alte medicamente care inhibă gp-P și BCRP poate crește absorbția și concentrația plasmatică a tenofovir alafenamidei.

Tenofovir alafenamidă nu este un inhibitor sau inductor al CYP3A *in vivo*.

Alte interacțiuni

Interacțiunile dintre Biktarvy sau una sau mai multe componente individuale ale acestuia și medicamentele administrate concomitent sunt prezentate în Tabelul 1 de mai jos (creșterea este indicată prin „↑”, scăderea prin „↓” și nicio modificare prin „↔”; toate pragurile cu efect nul sunt cuprinse între 70%-143%).

Tabelul 1: Interacțiunile dintre Biktarvy sau una sau mai multe componente individuale ale acestuia și alte medicamente

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică/mecanism de interacțiune posibil	Efecte asupra concentrațiilor de medicament. Modificarea procentuală medie a ASC, C _{max} , C _{min}	Recomandări privind administrarea concomitentă cu Biktarvy
MEDICAMENTE DIN PLANTE		
Sunătoare (<i>Hypericum perforatum</i>) (Inducere a CYP3A, UGT1A1 și gp-P)	Nu a fost studiată interacțiunea cu niciuna dintre substanțele din compoziția Biktarvy. Administrarea concomitentă poate scădea concentrațiile plasmatice de bictegravir și tenofovir alafenamidă.	Administrarea concomitentă cu sunătoare este contraindicată, din cauza efectului sunătorii asupra componentei bictegravir a Biktarvy.

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică/mecanism de interacțiune posibil	Efecte asupra concentrațiilor de medicament. Modificarea procentuală medie a ASC, C _{max} , C _{min}	Recomandări privind administrarea concomitentă cu Biktarvy
ANTIINFECȚIOASE		
Antimicobacteriene		
Rifampicină (600 mg o dată pe zi), Bictegravir ¹ (Inducere a CYP3A, UGT1A1 și gp-P)	Bictegravir: ASC: ↓ 75% C _{max} : ↓ 28% Interacțiunea cu tenofovir alafenamidă nu a fost studiată. Administrarea concomitentă de rifampicină poate scădea concentrațiile plasmatice de tenofovir alafenamidă.	Administrarea concomitentă este contraindicată din cauza efectului rifampicinei asupra componentei bictegravir a Biktarvy.
Rifabutină (300 mg o dată pe zi), Bictegravir ¹ (Inducere a CYP3A și gp-P)	Bictegravir: ASC: ↓ 38% C _{min} : ↓ 56% C _{max} : ↓ 20% Interacțiunea cu tenofovir alafenamidă nu a fost studiată. Administrarea concomitentă de rifabutină poate scădea concentrațiile plasmatice de tenofovir alafenamidă.	Administrarea concomitentă nu este recomandată din cauza scăderii așteptate a concentrațiilor de tenofovir alafenamidă.
Rifapentină (Inducere a CYP3A și gp-P)	Nu a fost studiată interacțiunea cu niciuna dintre substanțele din compoziția Biktarvy. Administrarea concomitentă de rifapentină poate scădea concentrațiile plasmatice de bictegravir și tenofovir alafenamidă.	Nu se recomandă administrarea concomitentă.
Medicamente antivirale împotriva HIV-1		
Atazanavir (300 mg o dată pe zi), Cobicistat (150 mg o dată pe zi), Bictegravir ¹ (Inhibare a CYP3A, UGT1A1 și gp-P/BCRP)	Bictegravir: ASC: ↑ 306% C _{max} : ↔	Nu se recomandă administrarea concomitentă.
Atazanavir (400 mg o dată pe zi), Bictegravir ¹ (Inhibare a CYP3A și UGT1A1)	Bictegravir: ASC: ↑ 315% C _{max} : ↔	

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică/mecanism de interacțiune posibil	Efecte asupra concentrațiilor de medicament. Modificarea procentuală medie a ASC, C _{max} , C _{min}	Recomandări privind administrarea concomitentă cu Biktarvy
Medicamente antivirale împotriva virusului hepatitic C		
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg o dată pe zi), Bictegravir/Emtricitabină/ Tenofovir alafenamidă ²	Bictegravir: ASC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Emtricitabină: ASC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Tenofovir alafenamidă: ASC: ↔ C_{max}: ↔ Ledipasvir: ASC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Sofosbuvir: ASC: ↔ C_{max}: ↔ Metabolitul GS-331007 al sofosbuvirului: ASC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔	Nu este necesară ajustarea dozei în cazul administrării concomitente.

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică/mecanism de interacțiune posibil	Efecte asupra concentrațiilor de medicament. Modificarea procentuală medie a ASC, C _{max} , C _{min}	Recomandări privind administrarea concomitentă cu Biktarvy
Sofosbuvir/Velpatasvir/ Voxilaprevir (400/100/100 + 100 mg ³ o dată pe zi), Bictegravir/Emtricitabină/ Tenofovir alafenamidă (Inhibare a gp-P/BCRP)	Bictegravir: ASC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Emtricitabină: ASC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir alafenamidă: ASC: ↑ 57% C _{max} : ↑ 28% Sofosbuvir: ASC: ↔ C _{max} : ↔ Metabolitul GS-331007 al sofosbuvirului: ASC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Velpatasvir: ASC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Voxilaprevir: ASC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Nu este necesară ajustarea dozei în cazul administrării concomitente.
Antifungice		
Voriconazol (300 mg de două ori pe zi), Bictegravir ¹ (Inhibare a CYP3A)	Bictegravir: ASC: ↑ 61% C _{max} : ↔	Nu este necesară ajustarea dozei în cazul administrării concomitente.
Itraconazol Posaconazol (Inhibare a gp-P/BCRP)	Nu a fost studiată interacțiunea cu niciuna dintre substanțele din compoziția Biktarvy. Administrarea concomitentă de itraconazol sau posaconazol poate crește concentrațiile plasmatice de bictegravir.	
Macrolide		
Azitromicină Claritromicină (Inhibare a gp-P)	Interacțiunea nu a fost studiată. Administrarea concomitentă de azitromicină sau claritromicină poate crește concentrațiile plasmatice de bictegravir.	Se recomandă precauție din cauza efectului potențial al acestor medicamente asupra componentei bictegravir a Biktarvy.

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică/mecanism de interacțiune posibil	Efecte asupra concentrațiilor de medicament. Modificarea procentuală medie a ASC, C _{max} , C _{min}	Recomandări privind administrarea concomitentă cu Biktarvy
ANTICONVULSIVANTE		
Carbamazepină (titrată de la 100 mg la 300 mg de două ori pe zi), emtricitabină/tenofovir alafenamidă ⁴ (Inducere a CYP3A, UGT1A1 și gp-P)	Tenofovir alafenamidă: ASC: ↓ 54% C _{max} : ↓ 57% Interacțiunea cu bictegravir nu a fost studiată. Administrarea concomitentă de carbamazepină poate scădea concentrațiile plasmatice de bictegravir.	Nu se recomandă administrarea concomitentă.
Oxcarbazepină Fenobarbital Fenitoină (Inducere a CYP3A, UGT1A1 și gp-P)	Nu a fost studiată interacțiunea cu niciuna dintre substanțele din compoziția Biktarvy. Administrarea concomitentă de oxcarbazepină, fenobarbital sau fenitoină poate scădea concentrațiile plasmatice de bictegravir și tenofovir alafenamidă.	Nu se recomandă administrarea concomitentă.
ANTIACIDE, SUPLIMENTE ALIMENTARE ȘI MEDICAMENTE TAMPONATE		
Suspensie antiacidă conținând magneziu/aluminiu (doză unică de 20 ml ⁵), Bictegravir (Chelare cu cationi polivalenți)	Bictegravir (suspensie antiacidă administrată cu 2 ore anterior, în condiții de repaus alimentar): ASC: ↓ 52% C _{max} : ↓ 58% Bictegravir (suspensie antiacidă administrată după 2 ore, în condiții de repaus alimentar): ASC: ↔ C _{max} : ↔ Bictegravir (administrare simultană, în condiții de repaus alimentar): ASC: ↓ 79% C _{max} : ↓ 80% Bictegravir (administrare simultană, cu alimente): ASC: ↓ 47% C _{max} : ↓ 49%	<i>La paciențele care nu sunt gravide:</i> Biktarvy nu trebuie administrat simultan cu antiacide sau suplimente care conțin magneziu și/sau aluminiu, din cauza scăderii substanțiale așteptate a expunerii la bictegravir (vezi pct. 4.4). Biktarvy trebuie administrat cu cel puțin 2 ore înainte de utilizarea de antiacide sau suplimente care conțin magneziu și/sau aluminiu sau împreună cu alimente după 2 ore de la administrarea acestora. <i>La paciențele gravide:</i> Biktarvy trebuie administrat cu cel puțin 2 ore înainte sau 6 ore după administrarea de antiacide sau suplimente care conțin aluminiu și/sau magneziu, indiferent de aportul de alimente.

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică/mecanism de interacțiune posibil	Efecte asupra concentrațiilor de medicament. Modificarea procentuală medie a ASC, C _{max} , C _{min}	Recomandări privind administrarea concomitentă cu Biktarvy
Zinc (Chelare cu cationi polivalenți)	Nu a fost studiată interacțiunea cu niciuna dintre substanțele din compoziția Biktarvy. Administrarea concomitentă poate scădea concentrațiile plasmatice de bictegravir.	<i>La paciențele care nu sunt gravide:</i> Biktarvy trebuie administrat cu cel puțin 2 ore înainte de medicamentele orale sau suplimentele care conțin zinc sau poate fi administrat oricând împreună cu alimente. <i>La paciențele gravide:</i> Biktarvy trebuie administrat cu cel puțin 2 ore înainte sau 6 ore după administrarea de medicamente orale sau suplimente care conțin zinc. În mod alternativ, Biktarvy și medicamentele orale sau suplimentele care conțin zinc pot fi administrate oricând împreună cu alimente.
Fumarat feros (doză unică de 324 mg), Bictegravir (Chelare cu cationi polivalenți)	Bictegravir (administrare simultană, în condiții de repaus alimentar): ASC: ↓ 63% C _{max} : ↓ 71% Bictegravir (administrare simultană, cu alimente): ASC: ↔ C _{max} : ↓ 25%	<i>La paciențele care nu sunt gravide:</i> Biktarvy trebuie administrat cu cel puțin 2 ore înainte de medicamentele orale sau suplimentele care conțin fier sau poate fi administrat oricând împreună cu alimente. <i>La paciențele gravide:</i> Biktarvy trebuie administrat cu cel puțin 2 ore înainte sau 6 ore după administrarea de medicamente orale sau suplimente care conțin fier. În mod alternativ, Biktarvy și medicamentele orale sau suplimentele care conțin fier pot fi administrate oricând împreună cu alimente.
Carbonat de calciu (doză unică de 1200 mg), Bictegravir (Chelare cu cationi polivalenți)	Bictegravir (administrare simultană, în condiții de repaus alimentar): ASC: ↓ 33% C _{max} : ↓ 42% Bictegravir (administrare simultană, cu alimente): ASC: ↔ C _{max} : ↔	<i>La paciențele care nu sunt gravide:</i> Biktarvy și medicamentele orale sau suplimentele alimentare care conțin calciu pot fi administrate în asociere, indiferent de aportul de alimente. <i>La paciențele gravide:</i> Biktarvy trebuie administrat cu cel puțin 2 ore înainte sau 6 ore după administrarea de medicamente orale sau suplimente care conțin calciu. În mod alternativ, Biktarvy și medicamentele orale sau suplimentele care conțin calciu pot fi administrate oricând împreună cu alimente.

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică/mecanism de interacțiune posibil	Efecte asupra concentrațiilor de medicament. Modificarea procentuală medie a ASC, C _{max} , C _{min}	Recomandări privind administrarea concomitentă cu Biktarvy
Sucralfat (Chelare cu cationi polivalenți)	Nu a fost studiată interacțiunea cu niciuna dintre substanțele din compoziția Biktarvy. Administrarea concomitentă poate scădea concentrațiile plasmatice de bictegravir.	Nu se recomandă administrarea concomitentă.
ANTIDEPRESIVE		
Sertralină (doză unică de 50 mg), Tenofovir alafenamidă ⁶	Tenofovir alafenamidă: ASC: ↔ C _{max} : ↔ Sertralină: ASC: ↔ C _{max} : ↔ Nu sunt așteptate interacțiuni cu bictegravirul și emtricitabina.	Nu este necesară ajustarea dozei în cazul administrării concomitente.
IMUNOSUPRESOARE		
Ciclosporină (administrare i.v. sau orală) (Inhibare a gp-P)	Nu a fost studiată interacțiunea cu niciuna dintre substanțele din compoziția Biktarvy. Administrarea concomitentă de ciclosporină (administrare i.v. sau orală) este așteptată să determine o creștere a concentrațiilor plasmatice atât ale bictegravirului, cât și ale tenofovir alafenamidei.	Administrarea concomitentă de ciclosporină (administrare i.v. sau orală) nu este recomandată. În cazul în care combinația este necesară, se recomandă monitorizarea clinică și biologică, în special a funcției renale.
ANTIDIABETICE ORALE		
Metformin (500 mg de două ori pe zi), Bictegravir/Emtricitabină/ Tenofovir alafenamidă (Inhibare a TCO2/MATE1)	Metformin: ASC: ↑ 39% C _{min} : ↑ 36% C _{max} : ↔	Nu este necesară ajustarea dozei în cazul administrării concomitente la pacienți cu funcție renală normală. La pacienții cu insuficiență renală moderată, trebuie luată în considerare monitorizarea atentă la inițierea administrării concomitente de bictegravir cu metformin, din cauza riscului crescut de acidoză lactică la acești pacienți. Dacă este cazul, trebuie luată în considerare ajustarea dozei de metformin.
CONTRACEPTIVE ORALE		
Norgestimat (0,180/0,215/0,250 mg o dată pe zi), Etinilestradiol (0,025 mg o dată pe zi), Bictegravir ¹	Norelgestromin: ASC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Nu este necesară ajustarea dozei în cazul administrării concomitente.
Norgestimat (0,180/0,215/0,250 mg o dată pe zi), Etinilestradiol (0,025 mg o dată pe zi), Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă ⁴	Norgestrel: ASC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Etinilestradiol: ASC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică/mecanism de interacțiune posibil	Efecte asupra concentrațiilor de medicament. Modificarea procentuală medie a ASC, C _{max} , C _{min}	Recomandări privind administrarea concomitentă cu Biktarvy
SEDATIVE/HIPNOTICE		
Midazolam (2 mg, sub formă de sirop cu administrare orală, doză unică), Bictegravir/Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă	Midazolam: ASC: ↔ C _{max} : ↔	Nu este necesară ajustarea dozei în cazul administrării concomitente.

- 1 Acest studiu a fost efectuat cu bictegravir în doză unică de 75 mg.
- 2 Acest studiu a fost efectuat cu bictegravir/emtricitabină/tenofovir alafenamidă 75/200/25 mg o dată pe zi.
- 3 Studiu desfășurat cu voxilaprevir 100 mg administrat suplimentar pentru a obține expunerile de voxilaprevir așteptate în cazul pacienților infectați cu VHC.
- 4 Acest studiu a fost efectuat cu emtricitabină/tenofovir alafenamidă 200/25 mg o dată pe zi.
- 5 Antiacidul cu concentrația maximă a conținut hidroxid de aluminiu 80 mg, hidroxid de magneziu 80 mg și simeticonă 8 mg per ml.
- 6 Acest studiu a fost efectuat cu elvitegravir/cobicistat/emtricitabină/tenofovir alafenamidă 150/150/200/10 mg o dată pe zi.

Pe baza studiilor privind interacțiunile dintre medicamente efectuate cu Biktarvy sau componentele Biktarvy, nu se anticipează interacțiuni semnificative din punct de vedere clinic atunci când Biktarvy este administrat concomitent cu următoarele medicamente: amlodipină, atorvastatină, buprenorfină, drospironă, famciclovir, famotidină, fluticazonă, metadonă, naloxonă, norbuprenorfină, omeprazol sau rosuvastatină.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Conform unui număr mare de date privind femeile gravide (peste 1 000 de rezultate obținute din sarcini expuse) nu s-au evidențiat efecte malformative sau efecte toxice feto/neo-natale asociate cu administrarea de emtricitabină sau tenofovir alafenamidă. Conform unui număr moderat de date privind femeile gravide (între 300-1 000 rezultate de sarcină) nu s-au evidențiat efecte malformative sau efecte toxice feto/neonatale asociate cu bictegravir.

Studiile la animale nu au evidențiat existența unor efecte dăunătoare directe sau indirecte ale emtricitabinei asupra parametrilor care evaluează fertilitatea, gestația, dezvoltarea fetală, nașterea sau dezvoltarea post-natală. Studiile efectuate la animale cu bictegravir și tenofovir alafenamidă, administrate separat, nu au evidențiat existența unor efecte dăunătoare asupra parametrilor care evaluează fertilitatea, gestația sau dezvoltarea fetală (vezi pct. 5.3).

Într-un studiu efectuat la femeile gravide cărora li s-a administrat Biktarvy, expunerile la bictegravir, emtricitabină și tenofovir alafenamidă au fost mai scăzute în timpul sarcinii (vezi pct. 5.2).

Prin urmare, Biktarvy poate fi utilizat în timpul sarcinii dacă beneficiul potențial justifică riscul posibil pentru făt. În plus, încărcătura virală trebuie monitorizată și mai atent, în conformitate cu ghidurile de tratament stabilite.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă bictegravirul se excretă în laptele uman. Emtricitabina se excretă în laptele uman. Pe baza datelor publicate, tenofovir alafenamida se excretă în laptele uman în concentrații scăzute. Se estimează că doza relativă la sugari (RID) este sub 0,1% din doza ajustată în funcție de greutatea corporală a mamei. În studiile la animale, bictegravirul a fost depistat în plasma puilor de șobolan alăptați, probabil pe seama prezenței bictegravirului în laptele matern, fără efecte asupra puilor alăptați.

Nu există informații suficiente cu privire la efectele tuturor componentelor Biktarvy la nou-născuți/sugari, prin urmare Biktarvy nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Pentru a evita transmiterea infecției cu HIV la sugar, se recomandă ca femeile care sunt în evidență cu HIV să nu își alăpteze copiii.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date cu privire la efectul Biktarvy asupra fertilității la om. Studiile la animale nu au evidențiat efecte ale bictegravirului, emtricitabinei sau tenofovir alafenamidei asupra împerecherii sau fertilității (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Biktarvy poate avea influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienții trebuie informați că s-a observat apariția amețelilor în timpul tratamentului cu componentele Biktarvy (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Sumarul profilului de siguranță

În studiile clinice efectuate la pacienți netratați anterior cărora li s-a administrat Biktarvy, reacțiile adverse raportate cel mai frecvent în faza dublu-orb (săptămâna 144) au fost cefalee (5%), diaree (5%) și greață (4%).

Lista, sub formă de tabel, a reacțiilor adverse

Evaluarea reacțiilor adverse se bazează pe datele cu privire la siguranță provenite din toate studiile de fază 2 și 3 efectuate cu Biktarvy, precum și pe experiența după punerea pe piață. Reacțiile adverse din Tabelul 2 sunt enumerate în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe și de frecvență. Frecvențele sunt definite după cum urmează: frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\,000$ și $< 1/100$) și rare ($\geq 1/10\,000$ și $< 1/1\,000$).

Tabelul 2: Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse¹

Frecvența	Reacție adversă
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>	
Mai puțin frecvente:	anemie ²
<i>Tulburări psihice</i>	
Frecvente:	depresie, vise anormale
Mai puțin frecvente:	ideație suicidară, tentativă de suicid (mai ales la pacienți cu istoric preexistent de depresie sau afecțiune psihică), anxietate, tulburări de somn
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	
Frecvente:	cefalee, amețeli
<i>Tulburări gastrointestinale</i>	
Frecvente:	diaree, greață
Mai puțin frecvente:	vărsături, durere abdominală, dispepsie, flatulență
<i>Tulburări hepatobiliare</i>	
Mai puțin frecvente:	hiperbilirubinemie
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	
Mai puțin frecvente:	angioedem ^{3,4} , erupție cutanată tranzitorie, prurit, urticarie ⁴
Rare:	Sindrom Stevens-Johnson ⁵
<i>Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv</i>	
Mai puțin frecvente:	artralgie
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	
Frecvente:	fatigabilitate
<i>Investigații diagnostice</i>	
Frecvente:	creștere a greutății corporale

1 Cu excepția angioedemului, anemiei, urticariei și sindromului Stevens-Johnson (vezi notele de subsol 2-5), toate reacțiile adverse au fost identificate în cadrul studiilor clinice efectuate cu Biktarvy. Frecvențele de apariție au fost derivate din faza dublu-orb (săptămâna 144) a studiilor clinice de fază 3 efectuate cu Biktarvy la pacienții neexpuși anterior la tratament (GS-US-380-1489 și GS-US-380-1490).

2 Această reacție adversă nu a fost observată în studiile clinice efectuate cu medicamente care conțin emtricitabină + tenofovir alafenamidă, dar a fost raportată pentru emtricitabină, în cazul utilizării în asociere cu alte medicamente antiretrovirale în studiile clinice sau după punerea pe piață.

3 Această reacție adversă a fost identificată în timpul supravegherii după punerea pe piață a medicamentelor care conțin emtricitabină.

4 Această reacție adversă a fost identificată în timpul supravegherii după punerea pe piață a medicamentelor care conțin tenofovir alafenamidă.

5 Această reacție adversă a fost identificată în timpul supravegherii după punerea pe piață a Biktarvy. Frecvența a fost calculată folosind 3/X, unde X reprezintă numărul cumulativ de subiecți expuși la Biktarvy în cadrul studiilor clinice (N=3963).

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Parametri metabolici

În timpul terapiei antiretrovirale pot avea loc creșteri în greutate, ale concentrațiilor lipidelor plasmatică și ale glicemiei (vezi pct. 4.4).

Sindromul reactivării imune

La pacienții infectați cu HIV, cu deficit imun sever la momentul inițierii TARC, poate să apară o reacție inflamatorie la infecțiile oportuniste asimptomatice sau reziduale. S-au raportat, de asemenea, tulburări autoimune (cum este boala Graves și hepatita autoimună); totuși, timpul raportat până la debut este mai variabil, iar aceste evenimente pot apărea la mai multe luni de la inițierea tratamentului (vezi pct. 4.4).

Osteonecroză

Au fost raportate cazuri de osteonecroză, în special la pacienții cu factori de risc general recunoscuți, cu boală HIV avansată sau după expunere prelungită la TARC. Nu se cunoaște frecvența acestor cazuri (vezi pct. 4.4).

Modificări ale valorilor creatininei serice

S-a evidențiat că bictegravirul crește valorile creatininei serice, din cauza inhibării secreției tubulare a creatininei, însă aceste modificări nu sunt considerate a fi relevante din punct de vedere clinic, întrucât

nu reflectă o modificare a ratei de filtrare glomerulară. Creșterile valorilor creatininei serice au apărut până în săptămâna 4 și s-au menținut stabile până în săptămâna 144. În Studiile GS-US-380-1489 și GS-US-380-1490, valoarea mediană (Q1, Q3) a creatininei serice a crescut cu 0,11 (0,03, 0,19) mg/dl, (9,7 [2,7, 16,8] μ mol/l), 0,11 (0,04, 0,19) mg/dl (9,7 [3,5, 16,8] μ mol/l) și 0,12 (0,06, 0,21) mg/dl (10,6 [5,3, 18,6] μ mol/l) față de momentul inițial în săptămâna 144 în grupurile de tratament cu Biktarvy, abacavir/dolutegravir/lamivudină și respectiv dolutegravir + emtricitabină/tenofovir alafenamidă. În studiile clinice, la pacienții cărora li s-a administrat Biktarvy nu au existat încetări ale tratamentului din cauza reacțiilor adverse renale până în săptămâna 144.

Modificări ale bilirubinemiei

În Studiile GS-US-380-1489 și GS-US-380-1490, au fost observate creșteri ale bilirubinemiei totale la 17% dintre pacienții neexpuși anterior la tratament cărora li s-a administrat Biktarvy până în săptămâna 144. Creșterile au fost în principal de grad 1 (12%) și de grad 2 (4%) ($\geq$ între 1,0 și 2,5 x limita superioară a valorilor normale [LSN]) și nu au fost asociate cu reacții adverse hepatice sau cu alte rezultate anormale ale testelor de laborator ale funcției hepatice. În cazul a cinci pacienți cărora li s-a administrat Biktarvy (1%) s-au înregistrat creșteri de gradul 3 ale bilirubinemiei, care nu au fost considerate a avea legătură cu medicamentul de studiu. Nu au existat încetări ale tratamentului din cauza reacțiilor adverse hepatice până în săptămâna 144 în studiile clinice efectuate cu Biktarvy.

Copii și adolescenți

Siguranța Biktarvy a fost evaluată la 50 de adolescenți infectați cu HIV-1 cu vârste cuprinse între 12 și < 18 ani și cu o greutate $\geq$ 35 kg până în săptămâna 96 (faza principală de 48 de săptămâni și faza de extensie de 48 de săptămâni), pe 50 de copii cu vârste cuprinse între 6 și < 12 ani și cu o greutate $\geq$ 25 kg până în săptămâna 96 (faza principală de 48 de săptămâni și faza de extensie de 48 de săptămâni) și pe 22 de copii cu vârsta $\geq$ 2 ani și cu o greutate $\geq$ 14 până la < 25 kg până în săptămâna 24 într-un studiu clinic deschis (GS-US-380-1474). În acest studiu, nu au fost observate reacții adverse noi la subiecții copii și adolescenți cu vârsta minimă de 2 ani cu HIV-1 în comparație cu subiecții adulți înregistrați cu HIV-1. Datele privind densitatea minerală osoasă nu au fost colectate în acest studiu. S-au raportat reduceri ale DMO la nivelul coloanei vertebrale și al ÎCÎC $\geq$ 4% la pacienții copii și adolescenți care au primit alte medicamente care conțin tenofovir alafenamidă timp de 48 de săptămâni (vezi pct. 4.4).

Alte grupe speciale de pacienți

Pacienți infectați concomitent cu hepatita B

La 16 adulți infectați concomitent cu HIV/VHB la care s-a administrat Biktarvy (8 pacienți cu HIV/VHB neexpuși anterior la tratament în Studiul GS-US-380-1490; 8 pacienți cu HIV/VHB care prezentau supresie virală în Studiul GS-US-380-1878), profilul de siguranță al Biktarvy a fost similar cu cel observat la pacienții care prezentau monoinfecție cu HIV-1 (vezi pct. 5.1).

Vârstnici

Studiile GS-US-380-1844, GS-US-380-1878 și studiul dedicat GS-US-380-4449 efectuat la pacienți cu vârsta $\geq$ 65 ani (evaluarea unui număr de 86 de subiecți infectați cu HIV-1, cu supresie virală, cu vârsta $\geq$ 65 ani) au inclus 111 pacienți cu vârsta $\geq$ 65 ani tratați cu Biktarvy. La acești pacienți, nu au fost observate diferențe în profilul de siguranță al Biktarvy.

Pacienți cu insuficiență renală

Siguranța schemei de tratament emtricitabină + tenofovir alafenamidă a fost evaluată într-un studiu clinic în regim deschis, cu un singur braț de tratament (GS-US-292-1825), în care s-a administrat emtricitabină + tenofovir alafenamidă în asociere cu elvitegravir + cobicistat sub formă de comprimat combinat în doză fixă, timp de 96 de săptămâni, la un număr de 55 de pacienți infectați cu HIV-1, cu supresie virală și boală renală în stadiu final (RFG_{CCG} < 15 ml/minut) cu hemodializă cronică. Într-o fază de extensie a studiului GS-US-292-1825, 10 pacienți au trecut la o schemă de tratament cu Biktarvy pentru 48 de săptămâni. Nu au fost identificate în acest studiu reacții adverse suplimentare la pacienți cu boală renală în stadiu final, cu hemodializă cronică (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Sarcina

Biktarvy a fost evaluat într-un studiu clinic efectuat la 33 de femei adulte gravide infectate cu HIV-1, cu supresie virologică (ARN HIV-1 < 50 copii/ml) cărora li s-a administrat Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg o dată pe zi, din al doilea sau al treilea trimestru până la sfârșitul perioadei postnatale. Nu au existat constatări noi privind siguranța în comparație cu profilul de siguranță cunoscut al Biktarvy la adulții infectați cu HIV-1.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

În caz de supradozaj, pacientul trebuie monitorizat pentru a decela apariția manifestărilor de toxicitate (vezi pct. 4.8). Tratatamentul supradozajului cu Biktarvy constă în măsuri generale de susținere, care includ monitorizarea semnelor vitale, precum și observarea stării clinice a pacientului.

Nu există antidot specific pentru supradozajul cu Biktarvy. Deoarece bictegravirul se leagă în proporție mare de proteinele plasmatică, este improbabil ca acesta să fie eliminat în mod semnificativ prin hemodializă sau dializă peritoneală. Emtricitabina poate fi eliminată prin hemodializă, care elimină aproximativ 30% din doza de emtricitabină, într-o perioadă de 3 ore de dializă începută în interval de 1,5 ore de la administrarea dozei de emtricitabină. Tenofovirul este eliminat în mod eficient prin hemodializă, cu un coeficient de extragere de aproximativ 54%. Nu se cunoaște dacă emtricitabina sau tenofovirul pot fi eliminate prin dializă peritoneală.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antivirale pentru utilizare sistemică; antivirale pentru tratamentul infecțiilor cu HIV, combinații, codul ATC: J05AR20

Mecanism de acțiune și efecte farmacodinamice

Bictegravirul este un inhibitor al transferului catenar mediat de integrază (ITCMI) care se leagă la locusul activ al integrazei și blochează etapa de transfer catenar a integrării acidului dezoxiribonucleic (ADN) retroviral, care este esențială pentru ciclul de replicare al virusului HIV. Bictegravirul manifestă activitate împotriva HIV-1 și HIV-2.

Emtricitabina este un inhibitor nucleozidic al reverstranscriptazei (INRT) și un analog nucleozidic al 2'-deozicitidinei. Emtricitabina este fosforilată de către enzimele celulare, cu formarea de emtricitabină trifosfat. Emtricitabina trifosfat inhibă replicarea HIV prin încorporarea în ADN-ul viral prin intermediul reverstranscriptazei HIV (RT), determinând întreruperea lanțului de ADN. Emtricitabina manifestă activitate împotriva HIV-1, HIV-2 și a VHB.

Tenofovir alafenamidă este un inhibitor nucleotidic al reverstranscriptazei (INtRT) și un promedicament fosfonoamidat al tenofovirului (analog 2' deoxiadenozin monofosfat). Tenofovir alafenamidă pătrunde în celule și, pe baza stabilității plasmatică crescute și a activării intracelulare prin hidroliza prin intermediul catepsinei A, tenofovir alafenamidă este mai eficient decât tenofovirul disproxil în concentrarea tenofovirului în celulele mononucleare din sângele periferic (CMSP) (inclusiv limfocite și alte celule țintă ale HIV) și macrofage. Tenofovirul intracelular este ulterior fosforilat în metabolitul tenofovir difosfat, activ din punct de vedere farmacologic. Tenofovirul difosfat inhibă replicarea HIV prin încorporarea în ADN-ul viral prin intermediul RT HIV,

determinând întreruperea lanțului de ADN. Tenofovirul manifestă activitate împotriva HIV-1, HIV-2 și a VHB.

Activitate antivirală *in vitro*

Activitatea antivirală a bictegravirului împotriva tulpinilor de HIV-1 de laborator și izolate clinice a fost evaluată pe linii de celule limfoblastoide, CPSM, monocite/macrofage primare și limfocite T CD4+. Valorile concentrației eficace 50% (CE₅₀) pentru bictegravir au fost cuprinse între < 0,05 și 6,6 nM. CE₉₅ ajustată pentru legarea de proteine a bictegravirului a fost de 361 nM (0,162 μg/ml) pentru virusul HIV-1 de tip sălbatic. În culturi de celule, bictegravirul a prezentat activitate antivirală împotriva grupării HIV-1 (M, N și O), inclusiv subtipurile A, B, C, D, E, F și G (valori ale CE₅₀ cuprinse între < 0,05 și 1,71 nM) și a manifestat activitate împotriva HIV-2 (CE₅₀ = 1,1 nM).

Activitatea antivirală a emtricitabinei împotriva tulpinilor de HIV-1 de laborator și izolate clinice a fost evaluată pe linii de celule limfoblastoide, linia de celule MAGI CCR5 și CMSP. Valorile CE₅₀ pentru emtricitabină au fost cuprinse între 0,0013 și 0,64 μM. În culturi de celule, emtricitabina a prezentat activitate antivirală împotriva subtipurilor A, B, C, D, E, F și G ale HIV-1 (valori ale CE₅₀ cuprinse între 0,007 și 0,075 μM) și a demonstrat activitate împotriva tulpinii HIV-2 (valori ale CE₅₀ cuprinse între 0,007 și 1,5 μM).

Activitatea antivirală a tenofovir alafenamidei împotriva tulpinilor de HIV-1, subtipul B, de laborator și izolate clinice a fost evaluată pe linii de celule limfoblastoide, pe CMSP, monocite/macrofage primare și limfocite T CD4+. Valorile CE₅₀ pentru tenofovir alafenamidă au fost cuprinse între 2,0 și 14,7 nM. În culturi de celule, tenofovir alafenamida a prezentat activitate antivirală împotriva tuturor grupărilor (M, N și O), inclusiv subtipurile A, B, C, D, E, F și G ale HIV-1 (valori ale CE₅₀ cuprinse între 0,10 și 12,0 nM) și a manifestat activitate specifică împotriva tulpinii HIV-2 (valori ale CE₅₀ cuprinse între 0,91 și 2,63 nM).

Rezistența

In vitro

În cultura de celule au fost selectate izolatele de HIV-1 cu susceptibilitate redusă la bictegravir. În cadrul unei selecții, au apărut substituțiile aminoacidice M50I și R263K și susceptibilitatea fenotipică la bictegravir a fost redusă de 1,3, 2,2 și 2,9 ori în cazul M50I, R263K și respectiv M50I + R263K. Într-o a doua selecție, au apărut substituțiile aminoacidice T66I și S153F și susceptibilitatea fenotipică la bictegravir a fost modificată de 0,4, 1,9 și 0,5 ori în cazul T66I, S153F și respectiv T66I + S153F.

În cultura de celule, izolatele de HIV-1 cu susceptibilitate redusă la emtricitabină au fost selectate și au prezentat mutații M184V/I ale RT pentru HIV-1.

În cultura de celule, izolatele de HIV-1 cu susceptibilitate redusă la tenofovir alafenamidă au fost selectate și au prezentat o mutație K65R a RT pentru HIV-1; în plus, a fost observată o mutație tranzitorie de tip K70E a RT pentru HIV-1. Izolatele de HIV-1 cu mutația K65R prezintă un nivel scăzut de susceptibilitate la abacavir, emtricitabină, tenofovir și lamivudină. Studiile *in vitro* de selecție privind rezistența la medicament efectuate cu tenofovir alafenamidă nu au evidențiat apariția unui grad mare de rezistență în urma culturii extinse.

In vivo

La pacienții neexpuși anterior la tratament (Studiile GS-US-380-1489 și GS-US-380-1490), până în săptămâna 144 a fazei dublu-orb sau în cele 96 de săptămâni a fazei de extensie în regim deschis, niciun pacient la care s-a administrat Biktarvy, cu ARN HIV-1 ≥ 200 copii/ml la momentul eșecului virologic confirmat sau la încetarea prematură a administrării medicamentului de studiu nu a prezentat rezistență genotipică sau fenotipică a HIV-1 apărută ca urmare a tratamentului la bictegravir, emtricitabină sau tenofovir alafenamidă în cadrul populației de analiză finală a rezistenței (n = 11 cu date). La momentul intrării în studiu, un pacient neexpus anterior la tratament a avut mutații preexistente asociate cu rezistența ITCMI Q148H + G140S și a prezentat o valoare a ARN HIV-1 < 50 copii/ml de la săptămâna 4 până la săptămâna 144. În plus, 6 pacienți au avut mutația

preexistentă asociată cu rezistența T97A; toți au prezentat o valoare a ARN HIV-1 < 50 copii/ml la săptămâna 144 sau la ultima vizită efectuată.

La pacienții cu supresie virală (Studiile GS-US-380-1844 și GS-US-380-1878), niciun pacient la care s-a administrat Biktarvy, cu ARN HIV-1 ≥ 200 copii/ml la momentul eșecului virusologic confirmat, în săptămâna 48 sau la încetarea prematură a administrării medicamentului de studiu nu a prezentat rezistență genotipică sau fenotipică a HIV-1 apărută ca urmare a tratamentului la bictegvir, emtricitabină sau tenofovir alafenamidă în cadrul populației de analiză finală a rezistenței (n = 2).

Rezistența încrucișată

Susceptibilitatea la bictegvir a fost testată comparativ cu 64 izolate clinice rezistente ITCMI (20 cu o singură substituție și 44 cu 2 sau mai multe substituții). Dintre acestea, toate izolatele cu una și cu două mutații și absența Q148H/K/R și 10 din 24 izolate cu Q148H/K/R cu substituții suplimentare asociate cu rezistență ITCMI au prezentat o susceptibilitate redusă de $\leq 2,5$ ori la bictegvir; s-a constatat o susceptibilitate redusă de $> 2,5$ ori la bictegvir pentru 14 din cele 24 izolate care conțineau substituții G140A/C/S și Q148H/R/K în integrază. Dintre acestea, 9 din cele 14 izolate au prezentat mutații suplimentare la nivelul L74M, T97A sau E138A/K. Într-un studiu separat, izolatele cu mutații țintite către locus cu G118R și T97A+G118R au prezentat o susceptibilitate redusă de 3,4 și respectiv 2,8 ori la bictegvir. Relevanța acestor date *in vitro* privind rezistența încrucișată rămâne a fi stabilită în practica clinică.

Bictegvirul a evidențiat o activitate antivirală echivalentă împotriva a 5 clone mutante cu rezistență la inhibitorii non-nucleozidici ai revers-transcriptazei (INRT), 3 cu rezistență INRT și 4 clone mutante de HIV-1 cu rezistență la inhibitorii de proteaze (IP), comparativ cu tulpina de tip sălbatic.

Virusurile rezistente la emtricitabină, care prezintă substituția M184V/I, au demonstrat rezistență încrucișată la lamivudină, dar și-au menținut sensibilitatea la didanozină, stavudină, tenofovir și zidovudină.

Mutațiile K65R și K70E determină sensibilitate redusă la abacavir, didanozină, lamivudină, emtricitabină și tenofovir, dar păstrează sensibilitatea la zidovudină. HIV-1 rezistent la mononucleozide cu o mutație de dublă inserție T69S sau cu un complex de mutații Q151M, inclusiv K65R, a prezentat o susceptibilitate redusă la tenofovir alafenamidă.

Date clinice

Eficacitatea și siguranța Biktarvy la pacienții infectați cu HIV-1 neexpuși anterior la tratament se bazează pe datele pe o perioadă de 48 de săptămâni și 144 de săptămâni provenite din două studii randomizate, în regim dublu-orb, controlate activ, GS-US-380-1489 (n = 629) și GS-US-380-1490 (n = 645). În plus, date suplimentare de eficacitate și siguranță sunt disponibile pentru adulții care au primit Biktarvy în regim deschis pentru încă 96 de săptămâni după săptămâna 144, în cadrul unei faze opționale de extensie a acestor studii (n = 1025).

Eficacitatea și siguranța Biktarvy la pacienții infectați cu HIV-1 cu supresie virală se bazează pe datele pe o perioadă de 48 săptămâni provenite dintr-un studiu randomizat, în regim dublu-orb, controlat activ, GS-US-380-1844 (n = 563) și un studiu randomizat, în regim deschis, controlat activ, GS-US-380-1878 (n = 577).

Pacienți infectați cu HIV-1 neexpuși anterior la tratament

În Studiul GS-US-380-1489, pacienții au fost randomizați în raport de 1:1 pentru a li se administra fie bictegvir/emtricitabină/tenofovir alafenamidă (B/F/TAF) (n = 314), fie abacavir/dolutegvir/lamivudină (600/50/300 mg) (n = 315) o dată pe zi. În Studiul GS-US-380-1490, pacienții au fost randomizați în raport de 1:1 pentru a li se administra fie B/F/TAF (n = 320), fie dolutegvir + emtricitabină/tenofovir alafenamidă (50 + 200/25 mg) (n = 325) o dată pe zi.

În Studiile GS-US-380-1489 și GS-US-380-1490, vârsta medie a fost de 35 ani (interval 18-77), 89% dintre participanți au fost bărbați, 58% au fost caucazieni, 33% au fost de rasă neagră și 3% au fost

asiatici. Douăzeci și patru la sută (24%) dintre pacienți s-au identificat ca hispanici/latinoamericani. Prevalența diferitelor subtipuri a fost comparabilă în cadrul tuturor celor trei grupuri de tratament, subtipul B fiind predominant în ambele grupuri; 11% au fost subtipuri non-B. Valoarea medie a ARN HIV-1 plasmatic la momentul inițial a fost de 4,4 log₁₀ copii/ml (interval 1,3-6,6). Numărul mediu al celulelor CD4+ la momentul inițial a fost de 460 celule/mm³ (interval 0-1636) și în 11% din cazuri s-a prezentat un număr al celulelor CD4+ mai mic de 200 celule/mm³. Optsprezece procente dintre pacienți au avut încărcături virale la momentul inițial mai mari de 100.000 copii/ml. În ambele studii, pacienții au fost stratificați în funcție de ARN HIV-1 la momentul inițial (mai mic sau egal cu 100.000 copii/ml, mai mare de 100.000 copii/ml și mai mic sau egal cu 400.000 copii/ml sau mai mare de 400.000 copii/ml), de numărul celulelor CD4+ (mai mic de 50 celule/μl, 50-199 celule/μl sau mai mare sau egal cu 200 celule/μl) și de regiune (din SUA sau din afara SUA).

Rezultatele tratamentului din Studiile GS-US-380-1489 și GS-US-380-1490 până la săptămânile 48 și 144 sunt prezentate în Tabelul 3.

Tabelul 3: Rezultatele cumulate privind răspunsul virusologic din studiile GS-US-380-1489 și GS-US-380-1490 la săptămânile 48^a și 144^b

	Săptămâna 48			Săptămâna 144		
	B/F/TAF (n = 634) ^c	ABC/DTG/ 3TC (n = 315) ^d	DTG + F/TAF (n = 325) ^e	B/F/TAF (n = 634) ^c	ABC/DTG/ 3TC (n = 315) ^d	DTG + F/TAF (n = 325) ^e
ARN HIV-1 < 50 copii/ml	91%	93%	93%	82%	84%	84%
Diferența între tratamente (Î 95%) B/F/TAF față de comparator	-	-2,1% (între -5,9% și 1,6%)	-1,9% (între -5,6% și 1,8%)	-	-2,7% (între -7,8% și 2,4%)	-1,9% (între -7,0% și 3,1%)
ARN HIV-1 ≥ 50 copii/ml^f	3%	3%	1%	3%	3%	3%
Fără date virusologice la intervalul de evaluare pentru săptămâna 48 sau 144	6%	4%	6%	16%	13%	13%
Întreruperea medicamentului de studiu din cauza EA sau decesului ^g	< 1%	1%	1%	2%	2%	3%
Întreruperea medicamentului de studiu din alte motive și ultima valoare disponibilă a ARN HIV-1 < 50 copii/ml ^h	4%	3%	4%	13%	11%	9%
Absența datelor în intervalul de evaluare, însă urmând tratament cu medicamentul de studiu	2%	< 1%	1%	1%	< 1%	1%

	Săptămâna 48			Săptămâna 144		
	B/F/TAF (n = 634) ^c	ABC/DTG/ 3TC (n = 315) ^d	DTG + F/TAF (n = 325) ^e	B/F/TAF (n = 634) ^c	ABC/DTG/ 3TC (n = 315) ^d	DTG + F/TAF (n = 325) ^e
Proporția (%) de pacienți cu ARN HIV-1 < 50 copii/ml în funcție de subgrup						
Încărcătură virală inițială						
≤ 100.000 copii/ml	92%	94%	93%	82%	86%	84%
> 100.000 copii/ml	87%	90%	94%	79%	74%	83%
Numărul de celule CD4+ la momentul inițial						
< 200 celule/mm ³	90%	81%	100%	80%	69%	91%
≥ 200 celule/mm ³	91%	94%	92%	82%	86%	83%
ARN HIV-1 < 20 copii/ml	85%	87%	87%	78%	82%	79%

ABC = abacavir DTG = dolutegravir 3TC = lamivudină F/TAF = emtricitabină/tenofovir alafenamidă

a Intervalul de evaluare pentru săptămâna 48 a fost cuprins între ziua 295 și ziua 378 (inclusiv).

b Intervalul de evaluare pentru săptămâna 144 a fost cuprins între ziua 967 și ziua 1050 (inclusiv).

c Date cumulate din Studiul GS-US-380-1489 (n = 314) și Studiul GS-US-380-1490 (n = 320).

d Studiul GS-US-380-1489

e Studiul GS-US-380-1490

f A inclus pacienții care au avut ≥ 50 copii/ml în intervalul de evaluare pentru săptămâna 48 sau 144, pacienții care au întrerupt mai devreme din cauza absenței sau pierderii eficacității (n=0), pacienții care au întrerupt din alte motive decât un eveniment advers (EA), deces sau absența sau pierderea eficacității (B/F/TAF n=12 și 15; ABC/DTG/3TC n=2 și 7; DTG+F/TAF n=3 și 6 la săptămâna 48 și respectiv 144) iar la momentul întreruperii au avut o încărcătură virală ≥ 50 copii/ml.

g Include pacienții care au întrerupt din cauza unui EA sau a decesului în orice moment, din ziua 1 a studiului până la intervalul de evaluare, dacă acest lucru a condus la absența datelor virusologice cu privire la tratament în timpul intervalului de evaluare.

h Include pacienții care au întrerupt din alte motive decât un EA, deces sau absența sau pierderea eficacității, de exemplu retragerea consimțământului, pierduți din urmărire etc.

B/F/TAF a fost non-inferior în atingerea unei valori a ARN HIV-1 < 50 copii/ml atât la săptămâna 48, cât și la săptămâna 144 comparativ cu abacavir/dolutegravir/lamivudină și respectiv cu dolutegravir + emtricitabină/tenofovir alafenamidă. Între grupurile de tratament, rezultatele tratamentului au fost similare în cadrul subgrupurilor pe bază de vârstă, sex, rasă, încărcătură virală inițială, număr al celulelor CD4+ și regiune.

În Studiile GS-US-380-1489 și GS-US-380-1490, creșterea medie față de momentul inițial a numărului de celule CD4+ la săptămâna 144 a fost de 288, 317 și 289 celule/mm³ cumulat pentru grupurile de tratament cu B/F/TAF, abacavir/dolutegravir/lamivudină și respectiv dolutegravir + emtricitabină/tenofovir alafenamidă.

În faza de extensie opțională, de 96 de săptămâni, în regim deschis, a studiilor GS-US-380-1489 și GS-US-380-1490, au fost obținute și menținute rate înalte de supresie virală.

Pacienți infectați cu HIV-1 cu supresie virală

În Studiul GS-US-380-1844, eficacitatea și siguranța conversiei de la o schemă de tratament pe bază de dolutegravir + abacavir/lamivudină sau abacavir/dolutegravir/lamivudină la B/F/TAF au fost evaluate în cadrul unui studiu randomizat, în regim dublu-orb, efectuat la adulți infectați cu HIV-1 cu supresie virală (ARN HIV-1 < 50 copii/ml) (n = 563). Pacienții trebuiau să fi prezentat supresie stabilă (ARN HIV-1 < 50 copii/ml) timp de cel puțin 3 luni înainte de intrarea în studiu cu schema de tratament de la momentul inițial. Pacienții au fost randomizați în raport de 1:1 fie pentru conversia la B/F/TAF la momentul inițial (n = 282), fie pentru menținerea schemei de tratament antiretroviral de la momentul inițial (n = 281). Pacienții au avut o vârstă medie de 45 ani (interval 20-71), 89% dintre participanți au fost bărbați, 73% au fost caucazieni și 22% au fost de rasă neagră. Șaptesprezece la sută (17%) dintre pacienți s-au identificat ca hispanici/latino americani. Prevalența diferitelor subtipuri ale

HIV-1 a fost comparabilă între grupurile de tratament, subtipul B fiind predominant în ambele grupuri; 5% au fost subtipuri non-B. Numărul mediu al celulelor CD4+ la momentul inițial a fost de 723 celule/mm³ (interval 124-2444).

În Studiul GS-US-380-1878, eficacitatea și siguranța conversiei fie de la abacavir/lamivudină, fie de la emtricitabină/fumarat de tenofovir disoproxil (200/300 mg) plus atazanavir sau darunavir (suplimentate fie cu cobicistat, fie cu ritonavir) la B/F/TAF au fost evaluate în cadrul unui studiu randomizat, în regim deschis, efectuat la adulți infectați cu HIV-1 cu supresie virală (n = 577). Pacienții trebuiau să fi prezentat supresie stabilă timp de cel puțin 6 luni cu schema de tratament de la momentul inițial și să nu fi fost tratați anterior cu ITCMI. Pacienții au fost randomizați în raport de 1:1 fie pentru conversia la B/F/TAF (n = 290), fie pentru menținerea schemei de tratament antiretroviral de la momentul inițial (n = 287). Pacienții au avut o vârstă medie de 46 ani (interval 20-79), 83% dintre participanți au fost bărbați, 66% au fost caucazieni și 26% au fost de rasă neagră. Nouăsprezece la sută (19%) dintre pacienți s-au identificat ca hispanici/latinoamericani. Numărul mediu al celulelor CD4+ la momentul inițial a fost de 663 celule/mm³ (interval 62-2582). Prevalența diferitelor subtipuri a fost comparabilă în cadrul grupurilor de tratament, subtipul B fiind predominant în ambele grupuri; 11% au fost subtipuri non-B. Pacienții au fost stratificați pe baza schemei de tratament anterioare a acestora. La selecție, la 15% dintre pacienți se administra abacavir/lamivudină plus atazanavir sau darunavir (suplimentate fie cu cobicistat, fie cu ritonavir) și la 85% dintre pacienți se administra emtricitabină/fumarat de tenofovir disoproxil plus atazanavir sau darunavir (suplimentate fie cu cobicistat, fie cu ritonavir).

Rezultatele tratamentului din Studiile GS-US-380-1844 și GS-US-380-1878 până la săptămâna 48 sunt prezentate în Tabelul 4.

Tabelul 4: Rezultatele privind răspunsul virusologic din Studiile GS-US-380-1844 și GS-US-380-1878 la săptămâna 48^a

	Studiul GS-US-380-1844		Studiul GS-US-380-1878	
	B/F/TAF (n = 282)	ABC/DTG/3TC (n = 281)	B/F/TAF (n = 290)	Schemă de tratament cu ATV sau DRV la momentul inițial (n = 287)
ARN HIV-1 < 50 copii/ml	94%	95%	92%	89%
Diferența între tratamente (ÎI 95%)	-1,4% (între -5,5% și 2,6%)		3,2% (între -1,6% și 8,2%)	
ARN HIV-1 ≥ 50 copii/ml^b	1%	< 1%	2%	2%
Diferența între tratamente (ÎI 95%)	0,7% (între -1,0% și 2,8%)		0,0% (între -2,5% și 2,5%)	
Fără date virusologice la intervalul de evaluare pentru săptămâna 48	5%	5%	6%	9%
Întreruperea medicamentului de studiu din cauza EA sau decesului și ultima valoare disponibilă a ARN HIV-1 < 50 copii/ml	2%	1%	1%	1%
Întreruperea medicamentului de studiu din alte motive și ultima valoare disponibilă a ARN HIV-1 < 50 copii/ml ^c	2%	3%	3%	7%
Absența datelor în intervalul de evaluare, însă urmând tratament cu medicamentul de studiu	2%	1%	2%	2%

ABC = abacavir ATV = atazanavir DRV = darunavir DTG = dolutegravir 3TC = lamivudină

a Intervalul de evaluare pentru săptămâna 48 a fost cuprins între ziua 295 și ziua 378 (inclusiv).

b A inclus pacienții care au avut ≥ 50 copii/ml în intervalul de evaluare pentru săptămâna 48, pacienții care au întrerupt mai devreme din cauza absenței sau pierderii eficacității, pacienții care au întrerupt din alte motive decât absența sau pierderea eficacității, iar la momentul întreruperii aveau o încărcătură virală ≥ 50 copii/ml.

c Include pacienții care au întrerupt din alte motive decât un EA, deces sau absența sau pierderea eficacității, de exemplu retragerea consimțământului, pierduți din urmărire etc.

B/F/TAF a fost non-inferior comparativ cu schema de tratament de control în ambele studii. Rezultatele tratamentului între grupele de tratament au fost similare în cadrul subgrupurilor pe bază de vârstă, sex, rasă și regiune.

În Studiul GS-US-380-1844, modificarea medie de la momentul inițial a numărului de celule CD4+ la săptămâna 48 a fost de -31 celule/mm³ la pacienții care au efectuat conversia la B/F/TAF și de 4 celule/mm³ la cei care au menținut tratamentul cu abacavir/dolutegravir/lamivudină. În Studiul GS-US-380-1878, modificarea medie de la momentul inițial a numărului de celule CD4+ la săptămâna 48 a fost de 25 celule/mm³ la pacienții care au efectuat conversia la B/F/TAF și de 0 celule/mm³ la cei care au menținut schema de tratament de la momentul inițial.

Pacienți infectați concomitent cu HIV și VHB

Numărul pacienților infectați concomitent cu HIV și VHB tratați cu B/F/TAF este limitat. În Studiul GS-US-380-1490, 8 pacienți cu infecții concomitente cu HIV/VHB la momentul inițial au fost randomizați pentru a li se administra B/F/TAF. La săptămâna 48, 7 pacienți au prezentat supresia VHB (ADN VHB < 29 UI/ml) și o valoare a ARN HIV-1 < 50 copii/ml. Un pacient a avut date lipsă privind ADN VHB la săptămâna 48. La săptămâna 144, 5 pacienți au prezentat supresie a VHB și o valoare a ARN HIV-1 < 50 copii/ml. Trei pacienți au avut date lipsă privind ADN VHB la săptămâna 144 (1 pacient care a fost pierdut din urmărire din săptămâna 48, 1 pacient care a fost pierdut din urmărire după săptămâna 72 și 1 pacient care a fost pierdut din urmărire după săptămâna 120).

În Studiul GS-US-380-1878, la săptămâna 48, 100% (8/8) dintre pacienții infectați concomitent cu HIV/VHB la momentul inițial din grupul de tratament cu B/F/TAF au menținut o valoare a ADN VHB < 29 UI/ml (date lipsă = excluse din analiză) și o valoare a ARN HIV < 50 copii/ml.

Sarcina

În cadrul studiului GS-US-380-5310, farmacocinetica, eficacitatea și siguranța B/F/TAF administrat o dată pe zi au fost evaluate într-un studiu clinic deschis la pacientele adulte gravide infectate cu HIV-1, care prezentau supresie virologică, din al doilea sau al treilea trimestru până la sfârșitul perioadei postnatale (n = 33). Toate cele 32 de participante adulte care au finalizat studiul au menținut supresia virală în timpul sarcinii, la naștere și până în săptămâna 18 postnatal. Numărul median (Q1, Q3) de celule CD4+ la momentul inițial a fost de 558 (409, 720) celule/μl, iar modificarea mediană (Q1, Q3) a numărului de celule CD4+ de la momentul inițial până la săptămâna 12 postnatal a fost de 159 (27, 296) celule/μl. Toți cei 29 de nou-născuți participanți au avut rezultate negative/nedetectabile ale HIV-1 la PCR, la naștere și/sau la vârsta de 4 până la 8 săptămâni.

Copii și adolescenți

În Studiul GS-US-380-1474 au fost evaluate farmacocinetica, siguranța și eficacitatea B/F/TAF la copii și adolescenți cu supresie virală cu HIV, cu vârste între 12 și < 18 ani (≥ 35 kg) (n = 50), cu vârste între 6 și < 12 ani (≥ 25 kg) (n = 50) și ≥ 2 ani (≥ 14 și < 25 kg) (n = 22).

Grupul 1: Adolescenți cu supresie virală (n = 50; 12 până la < 18 ani; ≥ 35 kg)

Pacienții din Grupul 1 aveau o vârstă medie de 14 ani (interval: 12-17) și o greutate medie inițială de 51,7 kg (interval: 35-123), 64% au fost femei, 27% asiatici și 65% de rasă neagră. Numărul mediu al celulelor CD4+ la momentul inițial a fost de 750 celule/mm³ (interval 337-1207) și CD4+% median a fost 33% (interval 19%-45%).

După ce au trecut pe B/F/TAF, 98% (49/50) dintre pacienții din Grupul 1 au rămas suprimați (ARN HIV-1 < 50 copii/ml) în săptămâna 48. Schimbarea medie a numărului de celule CD4+ față de momentul inițial în săptămâna 48 a fost -22 celule/mm³. Doi din cei 50 de subiecți au îndeplinit criteriile de includere în populația de analiză a rezistenței la săptămâna 48. Până în săptămâna 48 nu s-a detectat nicio rezistență emergentă la B/F/TAF.

Grupul 2: Copii cu supresie virală (n = 50; 6 până la < 12 ani; ≥ 25 kg)

Pacienții din Grupul 2 aveau o vârstă medie de 10 ani (interval: 6-11) și o greutate medie inițială de 31,9 kg (interval: 25-69), 54% au fost femei, 22% asiatici și 72% de rasă neagră. Numărul mediu al celulelor CD4+ la momentul inițial a fost de 898 celule/mm³ (interval 390-1991) și CD4+% median a fost 37% (interval 19%-53%).

După ce au trecut pe B/F/TAF, 98% (49/50) dintre pacienții din Grupul 2 au rămas suprimați (ARN HIV-1 < 50 copii/ml) în săptămâna 48. Schimbarea medie a numărului de celule CD4+ față de momentul inițial în săptămâna 48 a fost -40 celule/mm³. Niciun pacient nu s-a calificat pentru analiza rezistenței la săptămâna 48.

Grupul 3: Copii cu supresie virală (n = 22; ≥ 2 ani; ≥ 14 kg și < 25 kg)

Pacienții din Grupul 3 aveau o vârstă medie de 5 ani (interval: 3-9) și o greutate medie inițială de 18,8 kg (interval: 14-24), 50% au fost femei, 23% asiatici și 73% de rasă neagră. Numărul mediu al celulelor CD4+ la momentul inițial a fost de 962 celule/mm³ (interval 365-1986) și CD4+% median a fost 32% (interval 24%-46%).

După ce au trecut pe B/F/TAF, 91% (20/22) din pacienții din Grupul 3 au rămas suprimați (ARN HIV-1 < 50 copii/ml) în săptămâna 24. Schimbarea medie a numărului de celule CD4+ față de momentul inițial în săptămâna 24 a fost -126 celule/mm³ și schimbarea medie a numărului de celule CD4+% de la momentul inițial față de săptămâna 24 a fost 0,2% (interval -7,7% până la 7,5%). Niciun pacient nu s-a calificat pentru analiza rezistenței la săptămâna 24.

Agencia Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Biktarvy la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul infecției cu HIV-1 la om (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Bictegravirul se absoarbe după administrarea orală, concentrațiile plasmatice maxime fiind atinse la 2,0 până la 4,0 ore după utilizarea combinației B/F/TAF. Comparativ cu condițiile de repaus alimentar, administrarea B/F/TAF cu alimente cu un conținut lipidic moderat (~600 kcal, 27% grăsimi) și cu alimente cu un conținut lipidic mare (~800 kcal, 50% grăsimi) a dus la o creștere a ASC a bictegravirului (24%). Această modificare modestă nu este considerată semnificativă din punct de vedere clinic și B/F/TAF poate fi administrat cu sau fără alimente.

În urma administrării orale a B/F/TAF cu sau fără alimente la adulții infectați cu HIV-1, valoarea medie (CV%) a parametrilor farmacocinetici ai bictegravirului după utilizarea de doze repetate au fost $C_{max} = 6,15 \mu\text{g/ml}$ (22,9%), $ASC_{tau} = 102 \mu\text{g}\cdot\text{oră/ml}$ (26,9%) și $C_{trough} = 2,61 \mu\text{g/ml}$ (35,2%).

Emtricitabina se absoarbe rapid și extensiv după administrarea orală, concentrațiile plasmatice maxime fiind atinse la 1,5 până la 2,0 ore după utilizarea combinației B/F/TAF. Biodisponibilitatea medie absolută a dozei de emtricitabină 200 mg administrată sub formă de capsule a fost de 93%. Expunerea sistemică la emtricitabină nu a fost afectată de administrarea împreună cu alimente, și B/F/TAF poate fi administrat cu sau fără alimente.

După administrarea orală a combinației B/F/TAF cu sau fără alimente la adulții infectați cu HIV-1, valoarea medie (CV%) a parametrilor farmacocinetici ai emtricitabinei după utilizarea de doze repetate au fost $C_{max} = 2,13 \mu\text{g/ml}$ (34,7%), $ASC_{tau} = 12,3 \mu\text{g}\cdot\text{oră/ml}$ (29,2%) și $C_{trough} = 0,096 \mu\text{g/ml}$ (37,4%).

Tenofovir alafenamidă se absoarbe rapid după administrarea orală, concentrațiile plasmatice maxime fiind atinse la 0,5 până la 2,0 ore după utilizarea combinației B/F/TAF. Comparativ cu condițiile de repaus alimentar, administrarea tenofovir alafenamidei cu alimente cu un conținut lipidic moderat (~600 kcal, 27% grăsimi) și cu alimente cu un conținut lipidic mare (~800 kcal, 50% grăsimi) a dus la

o creștere a $ASC_{finală}$ cu 48% și respectiv 63%. Aceste modificări modeste nu sunt considerate semnificative din punct de vedere clinic și B/F/TAF poate fi administrat cu sau fără alimente.

După administrarea orală a combinației B/F/TAF cu sau fără alimente la adulții infectați cu HIV-1, valoarea medie (CV%) a parametrilor farmacocinetici ai tenofovir alafenamidă după utilizarea de doze repetate au fost $C_{max} = 0,121 \mu\text{g/ml}$ (15,4%) și $ASC_{tau} = 0,142 \mu\text{g}\cdot\text{oră/ml}$ (17,3%).

Distribuție

Legarea bictegravirului de proteinele plasmatice umane în condiții *in vitro* a fost > 99% (fracție liberă ~0,25%). La om, raportul *in vitro* dintre concentrațiile sanguine și plasmatice ale bictegravirului a fost de 0,64.

Legarea *in vitro* a emtricitabinei de proteinele plasmatice umane a fost < 4% și nu a depins de concentrația de emtricitabină, pentru concentrații cuprinse între 0,02 și 200 $\mu\text{g/ml}$. La concentrația plasmatică maximă, raportul dintre media concentrațiilor plasmatice și sanguine de emtricitabină a fost ~1,0, iar raportul dintre media concentrațiilor de emtricitabină din spermă și plasmă a fost ~4,0.

Legarea *in vitro* a tenofovirului de proteinele plasmatice umane este < 0,7% și nu depinde de concentrație pentru concentrații cuprinse între 0,01 și 25 $\mu\text{g/ml}$. Legarea *ex vivo* a tenofovir alafenamidei de proteinele plasmatice umane în probele recoltate în timpul studiilor clinice a fost de aproximativ 80%.

Metabolizare

Metabolizarea este calea de eliminare majoră a bictegravirului la om. Studiile de fenotipare *in vitro* au evidențiat că bictegravirul este metabolizat în principal de CYP3A și UGT1A1. După administrarea pe cale orală a unei doze unice de [^{14}C]-bictegravir, ~60% din doza prezentă în materiile fecale a inclus substanța-părinte nemodificată, conjugat de desfluoro-hidroxi-BIC-cisteină și alți metaboliți oxidativi minori. O proporție de 35% din doză s-a recuperat din urină și a constat în principal în bictegravir glucuronoconjugat și alți metaboliți oxidativi minori și conjugatele de fază II ale acestora. Clearance-ul renal al substanței-părinte nemodificate a fost minim.

După administrarea de [^{14}C]-emtricitabină, întreaga doză de emtricitabină a fost regăsită în urină (~86%) și materii fecale (~14%). Un procent de 13% din doză a fost regăsită în urină sub forma a trei metaboliți prezumptivi. Metabolizarea emtricitabinei include oxidarea grupării tiol, cu formarea de 3'-sulfoxid diastereomeri (~9% din doză) și conjugarea cu acidul glucuronic, cu formarea de 2'-O-glucuronoconjugat (~4% din doză). Nu au fost identificați alți metaboliți.

Metabolizarea constituie o cale majoră de eliminare pentru tenofovir alafenamidă la om, reprezentând > 80% dintr-o doză administrată pe cale orală. Studiile *in vitro* au demonstrat că tenofovir alafenamidă este metabolizat în tenofovir (metabolitul major) prin intermediul catepsinei A la nivelul CMSP (inclusiv limfocite și alte celule țintă ale HIV) și al macrofagelor și prin intermediul carboxilesterazei-1 la nivelul hepatocitelor. *In vivo*, tenofovir alafenamidă este hidrolizat în interiorul celulelor formând tenofovir (metabolitul major), care este fosforilat în metabolitul activ tenofovir difosfat. În studiile clinice efectuate la om, administrarea orală a unei doze de tenofovir alafenamidă de 25 mg a determinat concentrații de tenofovir difosfat la nivelul CMSP de > 4 ori mai mari și concentrații de tenofovir în plasmă cu > 90% mai mici, comparativ cu administrarea orală a unei doze de tenofovir disoproxil 245 mg.

Eliminare

Bictegravirul se elimină în principal prin metabolizare hepatică. Excreția renală a bictegravirului nemodificat este o cale minoră de eliminare (~1% din doză). Timpul de înjumătățire plasmatică a bictegravirului a fost de 17,3 ore.

Emtricitabina este excretată în principal prin intermediul rinichilor, atât prin filtrare glomerulară, cât și prin secreție tubulară activă. Timpul de înjumătățire plasmatică a emtricitabinei a fost de aproximativ 10 ore.

Tenofovir alafenamidă este eliminat în principal prin metabolizarea la tenofovir. Tenofovir alafenamidă și tenofovirul au un timp median de înjumătățire plasmatică de 0,51 și respectiv 32,37 ore. Tenofovirul este eliminat din organism prin intermediul rinichilor, atât prin filtrare glomerulară, cât și prin secreție tubulară activă. Excreția renală a tenofovir alafenamidă nemodificat este o cale minoră de eliminare, mai puțin de 1% din doză fiind eliminată în urină.

Liniaritate

Parametrii farmacocinetici ai bictegravirului după administrarea de doze repetate sunt proporționali cu doza în intervalul de doze cuprins între 25 mg și 100 mg. Parametrii farmacocinetici ai emtricitabinei după administrarea de doze repetate sunt proporționali cu doza în intervalul de doze cuprins între 25 mg și 200 mg. Expunerile la tenofovir alafenamidă sunt proporționale cu doza în intervalul de doze cuprins între 8 mg și 125 mg.

Alte grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică

Nu s-au observat diferențe relevante din punct de vedere clinic pentru farmacocinetica bictegravirului la subiecții cu insuficiență hepatică moderată. Farmacocinetica emtricitabinei nu a fost studiată la subiecți cu insuficiență hepatică; totuși, deoarece emtricitabina nu este metabolizată în mod semnificativ de către enzimele hepatice, se anticipează că impactul insuficienței hepatice va fi limitat. Nu s-au observat modificări relevante din punct de vedere clinic ale farmacocineticii tenofovir alafenamidă sau metabolitului său tenofovir la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, moderată sau severă.

Insuficiență renală

Insuficiența renală severă (valoare estimată a clearance-ului creatininei ≥ 15 și < 30 ml/minut)

Nu s-au observat diferențe relevante din punct de vedere clinic pentru farmacocinetica bictegravirului, tenofovir alafenamidei sau tenofovirului între subiecții sănătoși și subiecții cu insuficiență renală severă (valoarea estimată a $Cl_{Cr} \geq 15$ ml/minut și < 30 ml/minut) în studiile de faza 1. Într-un studiu separat de faza 1 cu emtricitabină în monoterapie, expunerea sistemică medie la emtricitabină a fost mai crescută la pacienții cu insuficiență renală severă ($Cl_{Cr} < 30$ ml/minut) ($33,7 \mu\text{g}\cdot\text{oră}/\text{ml}$), comparativ cu subiecții cu funcție renală normală ($11,8 \mu\text{g}\cdot\text{oră}/\text{ml}$). Siguranța Biktarvy nu a fost determinată la subiecți cu o valoare estimată a clearance-ului creatininei ≥ 15 ml/minut și < 30 ml/minut.

Boală renală în stadiu final (valoare estimată a clearance-ului creatininei < 15 ml/minut)

Expunerile la emtricitabină și tenofovir la 12 pacienți cu boală renală în stadiu final (valoare estimată a $Cl_{Cr} < 15$ ml/minut) cu hemodializă cronică, care au urmat o schemă de tratament cu emtricitabină + tenofovir alafenamidă în asociere cu elvitegravir + cobicistat sub formă de comprimat combinat în doză fixă în studiul GS-US-292-1825 au fost semnificativ mai ridicate decât la pacienții cu funcție renală normală. Nu au fost observate diferențe relevante clinic în farmacocinetica tenofovir alafenamidei la pacienții cu boală renală în stadiu final cu hemodializă cronică, în comparație cu pacienții cu funcție renală normală. În faza de extensie a studiului GS-US-292-1825, o valoare inferioară a C_{trough} pentru bictegravir a fost observată la pacienții cu boală renală în stadiu final tratați cu Biktarvy, în comparație cu pacienții cu funcție renală normală, însă această diferență nu a fost considerată relevantă clinic. Nu au fost identificate în acest studiu reacții adverse suplimentare la pacienți cu boală renală în stadiu final, cu hemodializă cronică (vezi pct. 4.8).

Nu există date referitoare la farmacocinetica bictegravirului, emtricitabinei sau tenofovir alafenamidei la pacienții cu boală renală în stadiu final (valoare estimată a $Cl_{Cr} < 15$ ml/minut) care nu sunt hemodializați cronic. Siguranța Biktarvy nu a fost stabilită la acești pacienți.

Vârsta, sexul și rasa

Farmacocinetica bictegravirului, emtricitabinei și tenofovirului nu a fost complet evaluată la vârstnici (cu vârsta ≥ 65 ani). Analizele populaționale care au utilizat date farmacocinetice cumulate din studiile efectuate la adulți nu au identificat nicio diferență relevantă din punct de vedere clinic pe seama vârstei, a sexului sau a rasei asupra expunerilor la bictegravir, emtricitabină sau tenofovir alafenamidă.

Copii și adolescenți

C_{max} medie la bictegravir și expunerile la emtricitabină și tenofovir alafenamidă (ASC și/sau C_{max}), obținute la 50 de copii cu vârste între 6 și < 12 ani (≥ 25 kg) cărora li s-a administrat doza de 50 mg/200 mg/25 mg de B/F/TAF și la 22 copii cu vârsta ≥ 2 ani (≥ 14 și < 25 kg) cărora li s-a administrat doza de 30 mg/120 mg/15 mg de B/F/TAF în Studiul GS-US-380-1474 au fost în general mai mari decât expunerile la adulți. Expunerile la bictegravir, emtricitabină, tenofovir alafenamidă și tenofovir la copii, adolescenți și adulți sunt prezentate în Tabelul 5.

Tabelul 5: Expunerile la bictegravir, emtricitabină, tenofovir alafenamidă și tenofovir la copii, adolescenți și adulți

	Copii cu vârsta ≥ 2 ani ≥ 14 și < 25 kg ^a	Copii cu vârsta 6 până la < 12 ani ≥ 25 kg ^a	Adolescenți cu vârsta 12 până la < 18 ani ≥ 35 kg ^a	Adulți ^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				
ASC_{tau} (ng•h/ml)	108364,5 (22,9)	121034,2 (36,4)	109668,1 (30,6)	94227,1 (34,7)
C_{max} (ng/ml)	10040,0 (19,9)	10988,8 (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				
ASC_{tau} (ng•h/ml)	14991,2 (21,9)	17565,1 (36,9)	13579,1 (21,7)	12293,6 (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				
ASC_{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				
ASC_{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 = bictegravir; FTC = emtricitabină; TAF = fumarat de tenofovir alafenamidă; TFV = tenofovir

N/A = nu se aplică; %CV = coeficient procentual de variație

Datele sunt prezentate ca medie (%CV).

a Date PK intensive din Studiul GS-US-380-1474

b Date PK intensive din Studiile GS-US-380-1489, GS-US-380-1490, GS-US-380-1844, GS-US-380-1878 pentru BIC, FTC și expuneri TAF PK și date PK pentru populație din Studiile GS-US-292-0104 și GS-US-292-0111 pentru expunerile PK ale TFV

c n = 11

d n = 24

e n = 22

f n = 23

g n = 75

h n = 74

i n = 841

Sarcina

Expunerile plasmatice ale bictegravir, emtricitabină și tenofovirului alafenamidă au fost mai scăzute în timpul sarcinii comparativ cu cele din perioada postnatală, în timp ce expunerile din perioada postnatală au fost în general mai mari decât la pacientele care nu erau gravide (Tabelul 6). Expunerile au fost în general asemănătoare între al doilea și al treilea trimestru de sarcină; de asemenea, expunerile au fost în general similare între săptămânile 6 și 12 postnatal. Pe baza raportului expunere-răspuns la bictegravir, emtricitabină sau tenofovir alafenamidă, modificările de expunere din timpul sarcinii nu sunt considerate a avea relevanță din punct de vedere clinic; cu toate acestea, la pacientele gravide se recomandă ajustarea specifică a dozelor medicamentelor orale sau suplimentelor care conțin cationi polivalenți, administrate concomitent (vezi pct. 4.5).

Tabelul 6: Parametrii farmacocinetici (PK) în stare de echilibru ai bictegravirului, emtricitabinei și tenofovirului alafenamidei la femeile gravide infectate cu HIV cu supresie virologică în al treilea trimestru și în săptămâna 12 postnatal în comparație cu datele istorice ale pacientelor care nu erau gravide infectate cu HIV-1

Parametru Valoarea medie (%CV)	Trimestrul trei (n=30)	Săptămâna 12 postnatal (n=32)	Paciente care nu erau gravide infectate cu HIV-1
Bictegravir			
C_{max} (μg/ml)	5,37 (25,9)	11,0 (24,9)	6,15 (22,9) ^b
ASC_{tau} (μg•h/ml)	60,2 (29,1)	148 (28,5)	102 (26,9) ^b
Formă liberă ASC_{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
Emtricitabină			
C_{max} (μg/ml)	2,59 (26,5)	3,36 (26,9)	2,13 (34,7) ^c
ASC_{tau} (μg•h/ml)	10,4 (20,3)	15,3 (21,9)	12,3 (29,2) ^c
C_{trough} (μg/ml)	0,05 (27,2)	0,08 (33,7)	0,096 (37,4) ^c
Tenofovir alafenamidă			
C_{max} (μg/ml)	0,27 (42,1)	0,49 (52,5)	0,121 (15,4) ^d
ASC_{tau} (μg•h/ml)	0,21 (45,0)	0,30 (31,8)	0,142 (17,3) ^d
Formă liberă ASC_{tau} ^a (μg•h/ml)	0,016 (28,4)	0,017 (23,4)	NA

CV = coeficient de variație; NA = nu se aplică

a calculat prin corectarea valorilor individuale ASC_{tau} estimate în baza fracției libere%.

b din populația de analiză PK din Studiile 1489, 1490, 1844 și 1878; n = 1193.

c din datele PK intensive din Studiile 1489, 1490, 1844 și 1878; n = 77.

d din populația de analiză PK din Studiile 1489 și 1490; n = 486.

5.3 Date preclinice de siguranță

Bictegravirul nu a prezentat efecte mutagene sau clastogene la testele convenționale de genotoxicitate.

Bictegravirul nu a prezentat efecte carcinogene într-un studiu cu durata de 6 luni efectuat la șoareci transgenici rasH2 (la doze de până la 100 mg/kg și zi la masculi și 300 mg/kg și zi la femele, care au determinat expuneri de aproximativ 15 și 23 ori mai mari, la masculi și respectiv femele, decât expunerea la om la dozele recomandate pentru uz uman) și într-un studiu cu durata de 2 ani efectuat la șobolani (la doze de până la 300 mg/kg și zi, care au determinat expuneri de aproximativ 31 ori mai mari decât expunerea la om).

Studiile efectuate cu bictegravir la maimuțe au indicat faptul că ficatul este principalul organ țintă al toxicității. Toxicitatea hepatobiliară a fost descrisă într-un studiu cu durata de 39 săptămâni la o doză de 1 000 mg/kg și zi, care a determinat expuneri de aproximativ 16 ori mai mari decât expunerea la om la dozele recomandate pentru uz uman, și a fost parțial reversibilă după o perioadă de recuperare de 4 săptămâni.

Studiile efectuate cu bictegravir la animale nu au evidențiat teratogenitate sau efecte asupra funcției de reproducere. La descendenții femelelor de șobolan și iepure tratate cu bictegravir în timpul gestației, nu au existat efecte semnificative din punct de vedere toxicologic asupra criteriilor de evaluare a dezvoltării.

Datele non-clinice referitoare la emtricitabină nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării. Emtricitabina a demonstrat un potențial carcinogenic redus la șoarece și șobolan.

Studiile non-clinice efectuate cu tenofovir alafenamidă la șobolan și câine au evidențiat faptul că oasele și rinichii sunt organele primare țintă ale toxicității. S-a observat toxicitate la nivel osos sub formă de scădere a densității minerale osoase la șobolan și câine la expuneri de tenofovir de cel puțin 43 ori mai mari decât cele preconizate după administrarea de B/F/TAF. La câini, la nivel ocular, a fost prezent un infiltrat histiocitar minim la expuneri la tenofovir alafenamidă și tenofovir de aproximativ 14 ori și respectiv 43 ori mai mari decât cele preconizate după administrarea de B/F/TAF.

Tenofovir alafenamida nu a prezentat efecte mutagene sau clastogene la testele convenționale de genotoxicitate.

Din cauza expunerii mai reduse la tenofovir la șobolan și șoarece după administrarea de tenofovir alafenamidă, comparativ cu tenofovirusul disoproxil, s-au efectuat studii de carcinogenitate și un studiu peri-postnatal la șobolan numai cu tenofovirusul disoproxil. Nu s-a evidențiat niciun risc special pentru om în studiile convenționale privind carcinogenitatea și toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării. Studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere, efectuate la șobolan și iepure, nu au evidențiat efecte asupra parametrilor care evaluează împerecherea, fertilitatea, gestația sau dezvoltarea fetală. Cu toate acestea, tenofovirusul disoproxil a determinat diminuarea indicelui de viabilitate și a greutateii puilor, într-un studiu de toxicitate peri- și postnatală, la doze maternotoxice.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Celuloză microcristalină (E460)

Croscarmeloză sodică (E468)

Stearat de magneziu (E470b)

Film

Alcool polivinilic (E203)

Dioxid de titan (E171)

Macrogol (E1521)

Talc (E553b)

Oxid roșu de fer (E172)

Oxid negru de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Flacon

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate. A se ține flaconul bine închis. A nu se utiliza dacă sigiliul de pe deschiderea flaconului este deteriorat sau absent.

Blister

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate. A nu se utiliza dacă folia de deasupra blisterului este ruptă sau perforată.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Sunt disponibile următoarele configurații de ambalaj:

Flacon

Comprimatele Biktarvy de 30 mg/120 mg/15 mg și de 50 mg/200 mg/25 mg sunt ambalate într-un flacon alb din polietilenă de înaltă densitate (PEİD), prevăzut cu capac din polipropilenă, cu filet continuu și sistem de închidere securizat pentru copii, căptușit cu folie din aluminiu activată prin inducție, care conține 30 comprimate filmate. Fiecare flacon conține un gel desicant de siliciu și spirală din poliester.

- Cutie conținând 1 flacon cu 30 comprimate filmate
- Cutie conținând 90 (3 flacoane a 30) comprimate filmate.

Blister

Ambalaje cu blistere de Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg din folie de policlorură de vinil/polietilenă/policlorotrifluoroetilenă (PVC/PE/PCTFE) etanșate cu material de acoperire din folie din aluminiu, prevăzute cu desicant sită moleculară în fiecare cavitate a blisterului.

- Cutie conținând 30 comprimate filmate (4 x blistere cu folie termosudată conținând 7 comprimate filmate și 1 x blister cu folie termosudată conținând 2 comprimate filmate).
- Cutie conținând 90 (3 ambalaje cu blistere a câte 30) comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 21 iunie 2018

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 10 ianuarie 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I)
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR

ETICHETA FLACONULUI ȘI A CUTIEI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg comprimate filmate
bictegravir/emtricitabină/tenofovir alafenamidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține bictegravir sodic echivalent cu bictegravir 30 mg, emtricitabină 120 mg și fumarat de tenofovir alafenamidă echivalent cu tenofovir alafenamidă 15 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

30 comprimate filmate

90 (3 flacoane a 30) comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate. **A se ține flaconul bine închis.**

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/18/1289/005 30 comprimate filmate
EU/1/18/1289/006 90 (3 flacoane a 30) comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg [Numai ambalajul secundar]

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic. [Numai ambalajul secundar]

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC {număr}
SN {număr}
NN {număr}

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR

ETICHETA FLACONULUI ȘI A CUTIEI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg comprimate filmate
bictegravir/emtricitabină/tenofovir alafenamidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține bictegravir sodic echivalent cu bictegravir 50 mg, emtricitabină 200 mg și fumarat de tenofovir alafenamidă echivalent cu tenofovir alafenamidă 25 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

30 comprimate filmate

90 (3 flacoane a 30) comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate. **A se ține flaconul bine închis.**

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/18/1289/001 30 comprimate filmate
EU/1/18/1289/002 90 (3 flacoane a 30) comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg [Numai ambalajul secundar]

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic. [Numai ambalajul secundar]

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC {număr}
SN {număr}
NN {număr}
[Numai ambalajul secundar]

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE A AMBALAJULUI BLISTER UNITAR****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg comprimate filmate
bictegravir/emtricitabină/tenofovir alafenamidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține bictegravir sodic echivalent cu bictegravir 50 mg, emtricitabină 200 mg și fumarat de tenofovir alafenamidă echivalent cu tenofovir alafenamidă 25 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

30 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/18/1289/003 30 comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Biktarvy [Numai ambalajul secundar]

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC {număr}
SN {număr}
NN {număr}

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIA AMBALAJULUI MULTIPLU CU BLISTERE (CHENAR ALBASTRU INCLUS)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg comprimate filmate
bictegravir/emtricitabină/tenofovir alafenamidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține bictegravir sodic echivalent cu bictegravir 50 mg, emtricitabină 200 mg și fumarat de tenofovir alafenamidă echivalent cu tenofovir alafenamidă 25 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Ambalaj multiplu: 90 (3 ambalaje cu blistere a câte 30) comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/18/1289/004 90 (3 ambalaje cu blister a câte 30) comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Biktarvy [Numai ambalajul secundar]

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC {număr}
SN {număr}
NN {număr}

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIA INTERMEDIARĂ A AMBALAJULUI MULTIPLU CU BLISTERE (FĂRĂ CHENAR ALBASTRU)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg comprimate filmate
bictegravir/emtricitabină/tenofovir alafenamidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține bictegravir sodic echivalent cu bictegravir 50 mg, emtricitabină 200 mg și fumarat de tenofovir alafenamidă echivalent cu tenofovir alafenamidă 25 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

30 comprimate filmate. Componentă a unui ambalaj colectiv. A nu se comercializa separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/18/1289/004 90 (3 ambalaje cu blister a câte 30) comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Biktarvy [Numai ambalajul secundar]

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIA TERMOSUDATĂ

BLISTER (ambalaj blister cu 7 comprimate)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg comprimate filmate
bictegravir/emtricitabină/tenofovir alafenamidă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Gilead Sciences Ireland UC

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Lu
Ma
Mi
Jo
Vi
Sb
Du

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIA TERMOSUDATĂ

BLISTER (ambalaj blister cu 2 comprimate)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg comprimate filmate
bictegravir/emtricitabină/tenofovir alafenamidă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Gilead Sciences Ireland UC

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Ziua Spațiu gol subliniat inclus.
Ziua Spațiu gol subliniat inclus.

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg comprimate filmate bictegravir/emtricitabină/tenofovir alafenamidă

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Dacă Biktarvy a fost prescris pentru copilul dumneavoastră, rețineți că toate informațiile din acest prospect se adresează copilului dumneavoastră (în acest caz citiți „copilul dumneavoastră” în loc de „dumneavoastră”).

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Biktarvy și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Biktarvy
3. Cum să luați Biktarvy
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Biktarvy
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Biktarvy și pentru ce se utilizează

Biktarvy conține trei substanțe active:

- **bictegravir**, un medicament antiretroviral numit inhibitor al transferului catenar mediat de integrază (ITCMI)
- **emtricitabină**, un medicament antiretroviral de un tip numit inhibitor nucleozidic de reverstranscriptază (INRT)
- **tenofovir alafenamidă**, un medicament antiretroviral de un tip numit inhibitor nucleotidic de reverstranscriptază (INtRT)

Biktarvy este un singur comprimat pentru tratamentul infecției cu virusul imunodeficienței umane-1 (HIV-1) la adulți, adolescenți și copii cu vârsta minimă de 2 ani și cu o greutate minimă de 14 kg.

Biktarvy reduce cantitatea de HIV din organismul dumneavoastră. Acest lucru vă ajută sistemul imunitar și reduce riscul de apariție a bolilor legate de infecția cu HIV.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Biktarvy

Nu luați Biktarvy

- **Dacă sunteți alergic la bictegravir, emtricitabină, tenofovir alafenamidă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).**
- **Dacă luați în prezent oricare din aceste medicamente:**
 - **rifampicină** utilizată pentru a trata unele infecții bacteriene, cum este tuberculoza
 - **sunătoare** (*Hypericum perforatum*), o plantă utilizată pentru tratarea depresiei și a anxietății sau produse care conțin sunătoare.

→ Dacă oricare dintre aceste situații este valabilă în cazul dumneavoastră, **nu luați Biktarvy și spuneți imediat medicului dumneavoastră.**

Atenționări și precauții

Înainte să luați Biktarvy, adresați-vă medicului dumneavoastră:

- **Dacă aveți probleme de ficat sau antecedente de afecțiuni hepatice, inclusiv hepatită.** Pacienții cu afecțiuni hepatice, inclusiv cu hepatită B sau C cronică, tratați cu antiretrovirale prezintă un risc crescut de complicații severe și posibil letale la nivelul ficatului. Dacă aveți infecție cu virusul hepatitei B, medicul dumneavoastră va lua în considerare cu grijă cel mai bun regim de tratament pentru dumneavoastră.
- **Dacă aveți infecție cu virusul hepatitei B.** Problemele de ficat se pot agrava după ce încetați să luați Biktarvy.
→ Nu încetați să luați Biktarvy dacă aveți hepatită B. Discutați mai întâi cu medicul dumneavoastră. Pentru mai multe detalii, vezi pct. 3, *Nu încetați să luați Biktarvy.*
- **Dacă ați avut boală renală sau dacă analizele au arătat că aveți probleme cu rinichii.** Medicul dumneavoastră ar putea solicita efectuarea unor analize de sânge pentru a monitoriza modul cum funcționează rinichii dumneavoastră la începerea și în timpul tratamentului cu Biktarvy.

În timp ce luați Biktarvy

După ce începeți să luați Biktarvy, fiți atent la:

- **Semne de inflamație sau infecție**
- **Durere și înțepenire a articulațiilor sau probleme la nivelul oaselor**

→ **Dacă observați vreunul dintre aceste simptome, spuneți imediat medicului dumneavoastră.** Pentru mai multe informații, vezi pct. 4 *Reacții adverse posibile.*

Există posibilitatea să aveți probleme cu rinichii dacă luați Biktarvy timp îndelungat (vezi *Atenționări și precauții*).

Acest medicament nu vindecă infecția cu HIV. În timpul tratamentului cu Biktarvy pot să apară în continuare infecții sau alte boli asociate infecției cu HIV.

Copii și adolescenți

Nu administrați acest medicament copiilor cu vârsta sub 2 ani sau cu o greutate sub 14 kg, indiferent de vârstă. Utilizarea Biktarvy la copii cu vârsta sub 2 ani sau cu o greutate sub 14 kg nu a fost încă studiată. Pentru copiii și adolescenții care cântăresc 25 kg sau mai mult, sunt disponibile comprimate filmate Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg.

Pierderea de masă osoasă a fost raportată la câțiva copii cu vârsta între 3 și sub 12 ani, cărora li s-a administrat una dintre substanțele active (tenofovir alafenamidă) conținute în Biktarvy. Efectele pe termen lung asupra sănătății oaselor și riscul de fracturi ulterioare la copii sunt incerte. Medicul dumneavoastră va monitoriza sănătatea oaselor copilului dumneavoastră, dacă este necesar.

Biktarvy împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Biktarvy poate interacționa cu alte medicamente. Ca urmare, pot fi afectate concentrațiile din sânge ale Biktarvy sau ale altor medicamente. Acest lucru poate împiedica medicamentele administrate să acționeze corespunzător sau vă poate agrava reacțiile adverse. În unele

cazuri, medicul dumneavoastră poate considera necesară ajustarea dozei sau monitorizarea concentrațiilor de medicamente din sânge.

Medicamente care nu trebuie luate niciodată împreună cu Biktarvy:

- **rifampicină** utilizată pentru a trata unele infecții bacteriene, cum este tuberculoza
- **sunătoare** (*Hypericum perforatum*), o plantă utilizată pentru tratarea depresiei și a anxietății sau produse care conțin sunătoare.

→ Dacă luați vreunul dintre aceste medicamente, **nu luați Biktarvy și spuneți imediat medicului dumneavoastră.**

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați:

- **medicamente utilizate pentru tratarea infecției cu HIV și/sau a hepatitei B**, care conțin:
 - adefovir dipivoxil, atazanavir, bictegravir, emtricitabină, lamivudină, tenofovir alafenamidă sau tenofovir disoproxil
- **antibiotice utilizate pentru tratarea infecțiilor bacteriene**, care conțin:
 - azitromicină, claritromicină, rifabutină sau rifapentină
- **anticonvulsivante** utilizate pentru tratarea epilepsiei, care conțin:
 - carbamazepină, oxcarbazepină, fenobarbital sau fenitoină
- **imunosupresoare** utilizate pentru a controla răspunsul imunitar al organismului după un transplant, care conțin ciclosporină
- **medicamente pentru vindecarea ulcerelor** care conțin sucralfat

→ **Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați oricare dintre aceste medicamente.** Nu întrerupeți tratamentul fără să luați legătura cu medicul dumneavoastră.

Adresați-vă unui medic sau farmacist pentru recomandări dacă luați:

- **antiacide** pentru tratarea ulcerelor gastrice, arsurilor la stomac sau refluxului acid, care conțin hidroxid de aluminiu și/sau magneziu
- **suplimente minerale** sau **vitamine** care conțin magneziu, zinc sau fier

→ **Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua Biktarvy** dacă luați oricare dintre aceste medicamente.

- **Antiacide și suplimente care conțin aluminiu și/sau magneziu:** va trebui să luați Biktarvy cu cel puțin 2 ore **înainte** de antiacidele sau suplimentele care conțin aluminiu și/sau magneziu. Alternativ, puteți lua Biktarvy cu alimente, la cel puțin 2 ore **după** administrarea acestora. Cu toate acestea, dacă sunteți gravidă, citiți punctul *Sarcina și alăptarea*.
- **Suplimente care conțin fier și/sau zinc:** va trebui să luați Biktarvy cu cel puțin 2 ore **înainte** de suplimentele de fier și/sau zinc sau le puteți lua oricând împreună cu alimente. Cu toate acestea, dacă sunteți gravidă, citiți punctul *Sarcina și alăptarea*.

Sarcina și alăptarea

- Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.
- Anunțați imediat medicul dacă rămâneți gravidă, și interesați-vă ce beneficii și riscuri ar putea avea tratamentul dumneavoastră antiretroviral pentru dumneavoastră și copilul dumneavoastră.
- **Antiacide și suplimente care conțin aluminiu și/sau magneziu:** pe durata sarcinii va trebui să luați Biktarvy cu cel puțin 2 ore **înainte** sau 6 ore **după** ce ați luat antiacide, medicamente orale sau suplimente care conțin aluminiu și/sau magneziu.

- **Suplimente sau medicamente care conțin calciu, fier și/sau zinc:** pe durata sarcinii va trebui să luați Biktarvy cu cel puțin 2 ore **înainte** sau 6 ore **după** ce ați luat suplimente sau medicamente care conțin calciu, fier și/sau zinc. Alternativ, puteți lua Biktarvy oricând cu alimente.

Dacă ați luat Biktarvy în timpul sarcinii, medicul dumneavoastră vă poate solicita efectuarea periodică de analize de sânge și alte teste diagnostice pentru monitorizarea dezvoltării copilului dumneavoastră. La copiii ale căror mame au luat inhibitori nucleozidici de reverstrascriptază (INRT) în timpul sarcinii, beneficiul protecției împotriva HIV a fost mai mare decât riscul de a prezenta reacții adverse.

Nu alăptați în timpul tratamentului cu Biktarvy, deoarece unele dintre substanțele active din acest medicament trec în laptele matern. Alăptarea nu este recomandată la femeile care sunt în evidență cu HIV deoarece infecția cu HIV se poate transmite la sugar prin laptele matern. Dacă alăptați sau intenționați să alăptați, **trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră cât mai curând posibil.**

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Biktarvy poate provoca amețeli. Dacă aveți amețeli atunci când luați Biktarvy, nu conduceți vehicule, nu mergeți pe bicicletă și nu folosiți utilaje.

Biktarvy conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Biktarvy

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Există două concentrații de comprimate Biktarvy. Medicul dumneavoastră vă va prescrie comprimatul corect în funcție de vârsta și greutatea dumneavoastră.

Doza recomandată este de:

Copii cu vârsta minimă de 2 ani și cu greutate minimă de 14 kg, dar sub 25 kg: un comprimat în fiecare zi, cu sau fără alimente (un comprimat de 30 mg/120 mg/15 mg).

Din cauza gustului amar, se recomandă să nu se mestece sau zdrobească comprimatul filmat. Dacă vă este greu să înghițiți comprimatul întreg, îl puteți împărți în jumătate. Luați ambele jumătăți ale comprimatului una după cealaltă pentru a obține doza întreagă. Nu păstrați comprimatul divizat.

Linia mediană de pe comprimat are numai rolul de a ușura ruperea comprimatului în cazul în care copilului îi este greu să îl înghită întreg.

Ambalajul multiplu pentru o durată de tratament de 90 de zile conține trei ambalaje cu comprimate pentru 30 de zile.

→ Adresați-vă unui medic sau farmacist pentru recomandări dacă luați:

- **antiacide** pentru tratarea ulcerelor gastrice, arsurilor de la stomac sau refluxului acid, care conțin hidroxid de aluminiu și/sau magneziu
- **suplimente minerale** sau **vitamine** care conțin magneziu, zinc sau fier

→ **Vezi pct. 2 pentru mai multe informații** privind administrarea acestor medicamente împreună cu Biktarvy.

Dacă faceți dializă, luați-vă doza zilnică de Biktarvy după ce ați încheiat dializa.

Dacă luați mai mult Biktarvy decât trebuie

Dacă luați din greșeală mai mult decât doza recomandată de Biktarvy, puteți prezenta un risc crescut de apariție a reacțiilor adverse asociate cu acest medicament (vezi punctul 4, *Reacții adverse posibile*).

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau celei mai apropiate unități de primiri urgente a unui spital pentru recomandări. Păstrați la îndemână flaconul sau cutia cu comprimate pentru a descrie cu ușurință ce medicament ați luat.

Dacă uitați să luați Biktarvy

Este important să nu omiteți nicio doză de Biktarvy.

Dacă omiteți o doză:

- **dacă observați acest lucru în decurs de mai puțin de 18 ore** de la momentul la care trebuia să luați în mod obișnuit Biktarvy, trebuie să luați comprimatul cât mai curând posibil. Apoi luați următoarea doză ca de obicei.
- **dacă observați acest lucru după mai mult de 18 ore** de la momentul la care trebuia să luați în mod obișnuit Biktarvy, nu mai luați doza pe care ați uitat-o. Așteptați și luați doza următoare la ora obișnuită.

Dacă prezentați vărsături la mai puțin de 1 oră după ce ați luat Biktarvy, luați un alt comprimat. Dacă prezentați vărsături după mai mult de 1 oră după ce ați luat Biktarvy nu trebuie să luați alt comprimat până la următorul comprimat programat în mod obișnuit.

Nu încetați să luați Biktarvy

Nu încetați să luați Biktarvy fără a discuta cu medicul dumneavoastră. Oprirea tratamentului cu Biktarvy poate afecta grav acțiunea unui tratament viitor. Dacă încetați să luați Biktarvy din orice motiv, discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a reîncepe să luați comprimatele Biktarvy.

Dacă rezerva dumneavoastră de Biktarvy începe să se diminueze, reprovizionați-vă de la medicul dumneavoastră sau de la farmacist. Acest lucru este foarte important, deoarece cantitatea de virus poate începe să crească dacă administrarea medicamentului este întreruptă, chiar și pentru o perioadă foarte scurtă de timp. În acest caz, boala poate deveni mai dificil de tratat.

Dacă aveți infecție cu HIV și cu virusul hepatitic B, este deosebit de important să nu încetați tratamentul cu Biktarvy fără să fi discutat mai întâi cu medicul dumneavoastră. Este posibil să fie nevoie să faceți analize de sânge timp de câteva luni după încetarea tratamentului. Nu se recomandă întreruperea tratamentului la unii pacienți cu boală hepatică avansată sau ciroză, deoarece aceasta poate duce la agravarea hepatitei, ceea ce vă poate pune viața în pericol.

→ **Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră** în cazul în care observați simptome noi sau neobișnuite după încetarea tratamentului, în particular simptome pe care le considerați în mod obișnuit a fi asociate hepatitei B.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse posibile: adresați-vă imediat medicului

- **Orice semne de inflamație sau infecție.** La unii pacienți cu infecție cu HIV în stadiu avansat (SIDA) și cu istoric de infecții cu germeni oportuniști (infecții care apar la persoanele cu un sistem imunitar slăbit), pot apărea semne și simptome de inflamație ca urmare a infecțiilor anterioare, curând după începerea tratamentului împotriva infecției cu HIV. Se consideră că aceste simptome se datorează unei îmbunătățiri a răspunsului imunitar al organismului, care permite acestuia să lupte împotriva infecțiilor care ar fi putut fi prezente fără simptome evidente.
- Pot apărea, de asemenea, **boli autoimune**, când sistemul imunitar atacă țesuturi sănătoase din organism, după ce începeți să luați medicamente pentru infecția cu HIV. Bolile autoimune pot apărea la mai multe luni de la începerea tratamentului. Monitorizați orice simptome de infecție sau alte simptome cum sunt:
 - slăbiciune musculară
 - slăbiciune care începe la nivelul mâinilor și picioarelor și se deplasează spre trunchi
 - palpitații, tremor sau hiperactivitate

→ **Dacă observați aceste simptome sau orice simptome de inflamație sau infecție, adresați-vă imediat medicului.**

Reacții adverse frecvente

(pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- depresie
- vise anormale
- dureri de cap
- amețeli
- diaree
- greață (*senzație de rău*)
- oboseală (*fatigabilitate*)
- creștere a greutateii corporale

Reacții adverse mai puțin frecvente

(pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- anemie
- vărsături
- dureri de stomac
- probleme de digestie, determinând disconfort după masă (*dispepsie*)
- gaze (*flatulență*)
- umflare a feței, buzelor, limbii sau gâtului (*angioedem*)
- mâncărime (*prurit*)
- erupție trecătoare pe piele
- erupție pe piele însoțită de mâncărime (*urticarie*)
- dureri la nivelul articulațiilor (*artralgie*)
- ideea suicidară și tentativă de suicid (mai ales la pacienți care au avut anterior probleme de depresie sau afecțiuni psihică)
- anxietate
- tulburări de somn

Analizele de sânge pot, de asemenea, să indice:

- valori mai mari ale unor substanțe numite bilirubină și/sau creatinină serică în sânge

Reacții adverse rare

(pot afecta până la 1 din 1 000 persoane)

- Sindromul Stevens-Johnson (SSJ) este o afecțiune gravă care pune în pericol viața și care debutează, de obicei, cu simptome similare gripei. Câteva zile mai târziu, apar alte simptome, inclusiv:
 - Piele înroșită sau vineție dureroasă, care arată ca o arsură sau se decojește
 - Pustule pe piele, în gură, nas și organele genitale
 - Înroșire, durere, lăcrimare a ochilor

→ Dacă observați oricare dintre aceste simptome, opriți imediat administrarea medicamentului și spuneți imediat medicului dumneavoastră.

→ Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Alte reacții care pot fi observate în timpul tratamentului pentru HIV

Frecvența următoarelor reacții adverse este necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile).

- **Probleme la nivelul oaselor.** La unii pacienți care utilizează medicamente antiretrovirale combinate, cum este Biktarvy, poate apărea o afecțiune a oaselor numită *osteonecroză* (distrugerea țesutului osos determinată de întreruperea aportului de sânge către os). Administrarea acestui tip de medicament pentru o perioadă lungă de timp, administrarea de corticosteroizi, consumul de alcool, un sistem imunitar foarte slăbit și greutatea corporală crescută pot fi unii dintre mulții factori de risc pentru apariția acestei boli. Semnele de osteonecroză sunt:
 - înțepenirea articulațiilor
 - durere la nivelul articulațiilor (în special la nivelul șoldului, genunchiului și umărului)
 - dificultăți la mișcare

→ Dacă observați vreunul dintre aceste simptome, adresați-vă medicului dumneavoastră.

În timpul terapiei pentru infecția cu HIV poate să apară o creștere a greutății corporale și a concentrației lipidelor plasmatică și a glicemiei. Aceasta este parțial asociată cu îmbunătățirea stării de sănătate și cu stilul de viață, și, uneori, în cazul lipidelor plasmatică, cu administrarea medicamentelor folosite în tratamentul infecției cu HIV. Medicul dumneavoastră vă va supune unor teste pentru a depista apariția acestor modificări.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Biktarvy

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și flacon sau pe blisterele cu folii termosudate după {EXP}. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate. A se ține flaconul bine închis. A nu se utiliza dacă sigiliul de pe deschiderea flaconului este deteriorat sau absent.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Biktarvy

Substanțele active sunt bictegravir, emtricitabină și tenofovir alafenamidă. Fiecare comprimat filmat de Biktarvy conține bictegravir sodic echivalent cu bictegravir 30 mg, emtricitabină 120 mg și fumarat de tenofovir alafenamidă echivalent cu tenofovir alafenamidă 15 mg.

Celelalte componente sunt

Nucleul comprimatului

Celuloză microcristalină (E460), croscarmeloză sodică (E468), stearat de magneziu (E470b).

Film

Alcool polivinilic (E203), dioxid de titan (E171), macrogol (E1521), talc (E553b), oxid roșu de fer (E172), oxid negru de fer (E172).

Cum arată Biktarvy și conținutul ambalajului

Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg comprimate filmate sunt comprimate filmate de culoare roz, în formă de capsulă, având „BVY” marcat pe o parte și o linie mediană pe cealaltă parte a comprimatului.

Comprimatele sunt furnizate într-un flacon. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Biktarvy se prezintă în flacoane a câte 30 comprimate și în ambalaje cu 3 flacoane, fiecare conținând 30 comprimate. Fiecare flacon conține un gel desicant de siliciu, care trebuie păstrat în flacon pentru a ajuta la protecția comprimatelor. Gelul desicant de siliciu este inclus într-un plic sau un recipient separat și nu trebuie înghițit.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

Fabricantul

Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
Comitatul Cork
Irlanda

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

Danmark

Gilead Sciences Sweden AB

Tlf.: + 46 (0) 8 5057 1849

Deutschland

Gilead Sciences GmbH

Tel: + 49 (0) 89 899890-0

Eesti

Gilead Sciences Ireland UC.

Tel.: +353 (0) 1 686 1888

Ελλάδα

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.

Τηλ: + 30 (0) 210 8930 100

España

Gilead Sciences, S.L.

Tel: + 34 (0) 91 378 98 30

France

Gilead Sciences

Tél: + 33 (0) 1 46 09 41 00

Hrvatska

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ireland

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 214 825 999

Ísland

Gilead Sciences Sweden AB

Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

Italia

Gilead Sciences S.r.l.

Tel: + 39 02 439201

Κύπρος

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.

Τηλ: + 30 (0) 210 8930 100

Latvija

Gilead Sciences Ireland UC

Tel.: + 353 (0) 1 686 1888

Magyarország

Gilead Sciences Ireland UC

Tel.: + 353 (0) 1 686 1888

Malta

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Nederland

Gilead Sciences Netherlands B.V.

Tel: + 31 (0) 20 718 36 98

Norge

Gilead Sciences Sweden AB

Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Österreich

Gilead Sciences GesmbH

Tel: + 43 (0) 1 260 830

Polska

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0) 22 262 8702

Portugal

Gilead Sciences, Lda.

Tel: + 351 (0) 21 7928790

România

Gilead Sciences (GSR) S.R.L

Tel: + 40 31 631 18 00

Slovenija

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Slovenská republika

Gilead Sciences Slovakia s.r.o.

Tel: + 421 (0) 232 121 210

Suomi/Finland

Gilead Sciences Sweden AB

Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Sverige

Gilead Sciences Sweden AB

Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Acest prospect a fost revizuit în .

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

Prospect: Informații pentru utilizator

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg comprimate filmate bictegravir/emtricitabină/tenofovir alafenamidă

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Dacă Biktarvy a fost prescris pentru copilul dumneavoastră, rețineți că toate informațiile din acest prospect se adresează copilului dumneavoastră (în acest caz citiți „copilul dumneavoastră” în loc de „dumneavoastră”).

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Biktarvy și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Biktarvy
3. Cum să luați Biktarvy
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Biktarvy
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Biktarvy și pentru ce se utilizează

Biktarvy conține trei substanțe active:

- **bictegravir**, un medicament antiretroviral numit inhibitor al transferului catenar mediat de integrază (ITCMI)
- **emtricitabină**, un medicament antiretroviral de un tip numit inhibitor nucleozidic de reverstranscriptază (INRT)
- **tenofovir alafenamidă**, un medicament antiretroviral de un tip numit inhibitor nucleotidic de reverstranscriptază (INtRT)

Biktarvy este un singur comprimat pentru tratamentul infecției cu virusul imunodeficienței umane-1 (HIV-1) la adulți, adolescenți și copii cu vârsta minimă de 2 ani și cu o greutate minimă de 14 kg.

Biktarvy reduce cantitatea de HIV din organismul dumneavoastră. Acest lucru vă ajută sistemul imunitar și reduce riscul de apariție a bolilor legate de infecția cu HIV.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Biktarvy

Nu luați Biktarvy

- **Dacă sunteți alergic la bictegravir, emtricitabină, tenofovir alafenamidă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).**
- **Dacă luați în prezent oricare din aceste medicamente:**
 - **rifampicină** utilizată pentru a trata unele infecții bacteriene, cum este tuberculoza
 - **sunătoare** (*Hypericum perforatum*), o plantă utilizată pentru tratarea depresiei și a anxietății sau produse care conțin sunătoare.

→ Dacă oricare dintre aceste situații este valabilă în cazul dumneavoastră, **nu luați Biktarvy și spuneți imediat medicului dumneavoastră.**

Atenționări și precauții

Înainte să luați Biktarvy, adresați-vă medicului dumneavoastră:

- **Dacă aveți probleme de ficat sau antecedente de afecțiuni hepatice, inclusiv hepatită.** Pacienții cu afecțiuni hepatice, inclusiv cu hepatită B sau C cronică, tratați cu antiretrovirale prezintă un risc crescut de complicații severe și posibil letale la nivelul ficatului. Dacă aveți infecție cu virusul hepatitei B, medicul dumneavoastră va lua în considerare cu grijă cel mai bun regim de tratament pentru dumneavoastră.
- **Dacă aveți infecție cu virusul hepatitei B.** Problemele de ficat se pot agrava după ce încetați să luați Biktarvy.
→ Nu încetați să luați Biktarvy dacă aveți hepatită B. Discutați mai întâi cu medicul dumneavoastră. Pentru mai multe detalii, vezi pct. 3, *Nu încetați să luați Biktarvy.*
- **Dacă ați avut boală renală sau dacă analizele au arătat că aveți probleme cu rinichii.** Medicul dumneavoastră ar putea solicita efectuarea unor analize de sânge pentru a monitoriza modul cum funcționează rinichii dumneavoastră la începerea și în timpul tratamentului cu Biktarvy.

În timp ce luați Biktarvy

După ce începeți să luați Biktarvy, fiți atent la:

- **Semne de inflamație sau infecție**
- **Durere și înțepenire a articulațiilor sau probleme la nivelul oaselor**

→ **Dacă observați vreunul dintre aceste simptome, spuneți imediat medicului dumneavoastră.** Pentru mai multe informații, vezi pct. 4 *Reacții adverse posibile.*

Există posibilitatea să aveți probleme cu rinichii dacă luați Biktarvy timp îndelungat (vezi *Atenționări și precauții*).

Acest medicament nu vindecă infecția cu HIV. În timpul tratamentului cu Biktarvy pot să apară în continuare infecții sau alte boli asociate infecției cu HIV.

Copii și adolescenți

Nu administrați acest medicament copiilor și adolescenților care cântăresc mai puțin de 25 kg, indiferent de vârstă. Pentru copiii cu vârsta minimă de 2 ani și care cântăresc cel puțin 14 kg, dar mai puțin de 25 kg, sunt disponibile comprimate filmate Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg. Utilizarea Biktarvy la copii cu vârsta sub 2 ani sau cu o greutate sub 14 kg nu a fost încă studiată.

Pierderea de masă osoasă a fost raportată la câțiva copii cu vârsta între 3 și sub 12 ani, cărora li s-a administrat una dintre substanțele active (tenofovir alafenamidă) conținute în Biktarvy. Efectele pe termen lung asupra sănătății oaselor și riscul de fracturi ulterioare la copii sunt incerte. Medicul dumneavoastră va monitoriza sănătatea oaselor copilului dumneavoastră, dacă este necesar.

Biktarvy împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Biktarvy poate interacționa cu alte medicamente. Ca urmare, pot fi afectate concentrațiile din sânge ale Biktarvy sau ale altor medicamente. Acest lucru poate împiedica medicamentele administrate să acționeze corespunzător sau vă poate agrava reacțiile adverse. În unele

cazuri, medicul dumneavoastră poate considera necesară ajustarea dozei sau monitorizarea concentrațiilor de medicamente din sânge.

Medicamente care nu trebuie luate niciodată împreună cu Biktarvy:

- **rifampicină** utilizată pentru a trata unele infecții bacteriene, cum este tuberculoza
- **sunătoare** (*Hypericum perforatum*), o plantă utilizată pentru tratarea depresiei și a anxietății sau produse care conțin sunătoare.

→ Dacă luați vreunul dintre aceste medicamente, **nu luați Biktarvy și spuneți imediat medicului dumneavoastră.**

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați:

- **medicamente utilizate pentru tratarea infecției cu HIV și/sau a hepatitei B**, care conțin:
 - adefovir dipivoxil, atazanavir, bictegravir, emtricitabină, lamivudină, tenofovir alafenamidă sau tenofovir disoproxil
- **antibiotice utilizate pentru tratarea infecțiilor bacteriene**, care conțin:
 - azitromicină, claritromicină, rifabutină sau rifapentină
- **anticonvulsivante** utilizate pentru tratarea epilepsiei, care conțin:
 - carbamazepină, oxcarbazepină, fenobarbital sau fenitoină
- **imunosupresoare** utilizate pentru a controla răspunsul imunitar al organismului după un transplant, care conțin ciclosporină
- **medicamente pentru vindecarea ulcerelor** care conțin sucralfat

→ **Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați oricare dintre aceste medicamente.** Nu întrerupeți tratamentul fără să luați legătura cu medicul dumneavoastră.

Adresați-vă unui medic sau farmacist pentru recomandări dacă luați:

- **antiacide** pentru tratarea ulcerelor gastrice, arsurilor la stomac sau refluxului acid, care conțin hidroxid de aluminiu și/sau magneziu
- **suplimente minerale** sau **vitamine** care conțin magneziu, zinc sau fier

→ **Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua Biktarvy** dacă luați oricare dintre aceste medicamente.

- **Antiacide și suplimente care conțin aluminiu și/sau magneziu:** va trebui să luați Biktarvy cu cel puțin 2 ore **înainte** de antiacidele sau suplimentele care conțin aluminiu și/sau magneziu. Alternativ, puteți lua Biktarvy cu alimente, la cel puțin 2 ore **după** administrarea acestora. Cu toate acestea, dacă sunteți gravidă, citiți punctul *Sarcina și alăptarea*.
- **Suplimente care conțin fier și/sau zinc:** va trebui să luați Biktarvy cu cel puțin 2 ore **înainte** de suplimentele de fier și/sau zinc sau le puteți lua oricând împreună cu alimente. Cu toate acestea, dacă sunteți gravidă, citiți punctul *Sarcina și alăptarea*.

Sarcina și alăptarea

- Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.
- Anunțați imediat medicul dacă rămâneți gravidă, și interesați-vă ce beneficii și riscuri ar putea avea tratamentul dumneavoastră antiretroviral pentru dumneavoastră și copilul dumneavoastră.
- **Antiacide și suplimente care conțin aluminiu și/sau magneziu:** pe durata sarcinii va trebui să luați Biktarvy cu cel puțin 2 ore **înainte** sau 6 ore **după** ce ați luat antiacide, medicamente orale sau suplimente care conțin aluminiu și/sau magneziu.
- **Suplimente sau medicamente care conțin calciu, fier și/sau zinc:** pe durata sarcinii va trebui să luați Biktarvy cu cel puțin 2 ore **înainte** sau 6 ore **după** ce ați luat suplimente sau medicamente care conțin calciu, fier și/sau zinc. Alternativ, puteți lua Biktarvy oricând cu alimente.

Dacă ați luat Biktarvy în timpul sarcinii, medicul dumneavoastră vă poate solicita efectuarea periodică de analize de sânge și alte teste diagnostice pentru monitorizarea dezvoltării copilului dumneavoastră. La copiii ale căror mame au luat inhibitori nucleozidici de reverstranscriptază (INRT) în timpul sarcinii, beneficiul protecției împotriva HIV a fost mai mare decât riscul de a prezenta reacții adverse.

Nu alăptați în timpul tratamentului cu Biktarvy, deoarece unele dintre substanțele active din acest medicament trec în laptele matern. Alăptarea nu este recomandată la femeile care sunt în evidență cu HIV deoarece infecția cu HIV se poate transmite la sugar prin laptele matern. Dacă alăptați sau intenționați să alăptați, **trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră cât mai curând posibil.**

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Biktarvy poate provoca amețeli. Dacă aveți amețeli atunci când luați Biktarvy, nu conduceți vehicule, nu mergeți pe bicicletă și nu folosiți utilaje.

Biktarvy conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Biktarvy

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Există două concentrații de comprimate Biktarvy. Medicul dumneavoastră vă va prescrie comprimatul corect în funcție de vârsta și greutatea dumneavoastră.

Doza recomandată este de:

Adulți, adolescenți și copii care cântăresc cel puțin 25 kg: un comprimat în fiecare zi, cu sau fără alimente (un comprimat de 50 mg/200 mg/25 mg).

Din cauza gustului amar, se recomandă să nu se mestece sau zdrobească comprimatul filmat. Dacă vă este greu să înghițiți comprimatul întreg, îl puteți împărți în jumătate. Luați ambele jumătăți ale comprimatului una după cealaltă pentru a obține doza întreagă. Nu păstrați comprimatul divizat.

Ambalajul Biktarvy cu blistere pentru o durată de tratament de 30 zile cuprinde patru folii termosudate cu 7 comprimate și o folie termosudată cu 2 comprimate. Pentru a urmări mai bine medicația timp de 30 de zile, pe foliile termosudate cu 7 comprimate sunt imprimate zilele săptămânii și puteți nota zilele relevante ale săptămânii pe folia termosudată cu 2 comprimate.

Ambalajul multiplu pentru o durată de tratament de 90 de zile conține trei ambalaje cu comprimate pentru 30 de zile.

→ Adresați-vă unui medic sau farmacist pentru recomandări dacă luați:

- **antiacide** pentru tratarea ulcerelor gastrice, arsurilor de la stomac sau refluxului acid, care conțin hidroxid de aluminiu și/sau magneziu
 - **suplimente minerale** sau **vitamine** care conțin magneziu, zinc sau fier
- **Vezi pct. 2 pentru mai multe informații** privind administrarea acestor medicamente împreună cu Biktarvy.

Dacă faceți dializă, luați-vă doza zilnică de Biktarvy după ce ați încheiat dializa.

Dacă luați mai mult Biktarvy decât trebuie

Dacă luați din greșeală mai mult decât doza recomandată de Biktarvy, puteți prezenta un risc crescut de apariție a reacțiilor adverse asociate cu acest medicament (vezi punctul 4, *Reacții adverse posibile*).

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau celei mai apropiate unități de primiri urgențe a unui spital pentru recomandări. Păstrați la îndemână flaconul sau cutia cu comprimate pentru a descrie cu ușurință ce medicament ați luat.

Dacă uitați să luați Biktarvy

Este important să nu omiteți nicio doză de Biktarvy.

Dacă omiteți o doză:

- **dacă observați acest lucru în decurs de mai puțin de 18 ore** de la momentul la care trebuia să luați în mod obișnuit Biktarvy, trebuie să luați comprimatul cât mai curând posibil. Apoi luați următoarea doză ca de obicei.
- **dacă observați acest lucru după mai mult de 18 ore** de la momentul la care trebuia să luați în mod obișnuit Biktarvy, nu mai luați doza pe care ați uitat-o. Așteptați și luați doza următoare la ora obișnuită.

Dacă prezentați vărsături la mai puțin de 1 oră după ce ați luat Biktarvy, luați un alt comprimat. Dacă prezentați vărsături după mai mult de 1 oră după ce ați luat Biktarvy nu trebuie să luați alt comprimat până la următorul comprimat programat în mod obișnuit.

Nu încetați să luați Biktarvy

Nu încetați să luați Biktarvy fără a discuta cu medicul dumneavoastră. Oprirea tratamentului cu Biktarvy poate afecta grav acțiunea unui tratament viitor. Dacă încetați să luați Biktarvy din orice motiv, discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a reîncepe să luați comprimatele Biktarvy.

Dacă rezerva dumneavoastră de Biktarvy începe să se diminueze, reprovizionați-vă de la medicul dumneavoastră sau de la farmacist. Acest lucru este foarte important, deoarece cantitatea de virus poate începe să crească dacă administrarea medicamentului este întreruptă, chiar și pentru o perioadă foarte scurtă de timp. În acest caz, boala poate deveni mai dificil de tratat.

Dacă aveți infecție cu HIV și cu virusul hepatitic B, este deosebit de important să nu încetați tratamentul cu Biktarvy fără să fi discutat mai întâi cu medicul dumneavoastră. Este posibil să fie nevoie să faceți analize de sânge timp de câteva luni după încetarea tratamentului. Nu se recomandă întreruperea tratamentului la unii pacienți cu boală hepatică avansată sau ciroză, deoarece aceasta poate duce la agravarea hepatitei, ceea ce vă poate pune viața în pericol.

→ **Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră** în cazul în care observați simptome noi sau neobișnuite după încetarea tratamentului, în particular simptome pe care le considerați în mod obișnuit a fi asociate hepatitei B.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse posibile: adresați-vă imediat medicului

- **Orice semne de inflamație sau infecție.** La unii pacienți cu infecție cu HIV în stadiu avansat (SIDA) și cu istoric de infecții cu germenii oportuniști (infecții care apar la persoanele cu un sistem imunitar slăbit), pot apărea semne și simptome de inflamație ca urmare a infecțiilor anterioare, curând după începerea tratamentului împotriva infecției cu HIV. Se consideră că aceste simptome se datorează unei îmbunătățiri a răspunsului imunitar al organismului, care permite acestuia să lupte împotriva infecțiilor care ar fi putut fi prezente fără simptome evidente.
- Pot apărea, de asemenea, **boli autoimune**, când sistemul imunitar atacă țesuturi sănătoase din organism, după ce începeți să luați medicamente pentru infecția cu HIV. Bolile autoimune pot apărea la mai multe luni de la începerea tratamentului. Monitorizați orice simptome de infecție sau alte simptome cum sunt:
 - slăbiciune musculară
 - slăbiciune care începe la nivelul mâinilor și picioarelor și se deplasează spre trunchi
 - palpitații, tremor sau hiperactivitate

→ **Dacă observați aceste simptome sau orice simptome de inflamație sau infecție, adresați-vă imediat medicului.**

Reacții adverse frecvente

(pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- depresie
- vise anormale
- dureri de cap
- amețeli
- diaree
- greață (*senzație de rău*)
- oboseală (*fatigabilitate*)
- creștere a greutatei corporale

Reacții adverse mai puțin frecvente

(pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- anemie
- vărsături
- dureri de stomac
- probleme de digestie, determinând disconfort după masă (*dispepsie*)
- gaze (*flatulență*)
- umflare a feței, buzelor, limbii sau gâtului (*angioedem*)
- mâncărime (*prurit*)
- erupție trecătoare pe piele
- erupție cutanată însoțită de mâncărime (*urticarie*)
- dureri la nivelul articulațiilor (*artralgie*)
- ideea suicidară și tentativă de suicid (mai ales la pacienți care au avut anterior probleme de depresie sau afecțiuni psihică)
- anxietate
- tulburări de somn

Analizele de sânge pot, de asemenea, să indice:

- valori mai mari ale unor substanțe numite bilirubină și/sau creatinină serică în sânge

Reacții adverse rare

(pot afecta până la 1 din 1 000 persoane)

- Sindromul Stevens-Johnson (SSJ) este o afecțiune gravă care pune în pericol viața și care debutează, de obicei, cu simptome similare gripei. Câteva zile mai târziu, apar alte simptome, inclusiv:
 - Piele înroșită sau vineție dureroasă, care arată ca o arsură sau se decojește
 - Pustule pe piele, în gură, nas și organele genitale
 - Înroșire, durere, lăcrimare a ochilor

→ Dacă observați oricare dintre aceste simptome, opriți imediat administrarea medicamentului și spuneți imediat medicului dumneavoastră.

→ Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Alte reacții care pot fi observate în timpul tratamentului pentru HIV

Frecvența următoarelor reacții adverse este necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile).

- **Probleme la nivelul oaselor.** La unii pacienți care utilizează medicamente antiretrovirale combinate, cum este Biktarvy, poate apărea o afecțiune a oaselor numită *osteonecroză* (distrugerea țesutului osos determinată de întreruperea aportului de sânge către os). Administrarea acestui tip de medicament pentru o perioadă lungă de timp, administrarea de corticosteroizi, consumul de alcool, un sistem imunitar foarte slăbit și greutatea corporală crescută pot fi unii dintre mulții factori de risc pentru apariția acestei boli. Semnele de osteonecroză sunt:
 - înțepenirea articulațiilor
 - durere la nivelul articulațiilor (în special la nivelul șoldului, genunchiului și umărului)
 - dificultăți la mișcare

→ Dacă observați vreunul dintre aceste simptome, adresați-vă medicului dumneavoastră.

În timpul terapiei pentru infecția cu HIV poate să apară o creștere a greutății corporale și a concentrației lipidelor plasmatiche și a glicemiei. Aceasta este parțial asociată cu îmbunătățirea stării de sănătate și cu stilul de viață, și, uneori, în cazul lipidelor plasmatiche, cu administrarea medicamentelor folosite în tratamentul infecției cu HIV. Medicul dumneavoastră vă va supune unor teste pentru a depista apariția acestor modificări.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Biktarvy

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și flacon sau pe blisterele cu folii termosudate după {EXP}. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Flacon

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate. A se ține flaconul bine închis. A nu se utiliza dacă sigiliul de pe deschiderea flaconului este deteriorat sau absent.

Blister

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate. A nu se utiliza dacă folia de deasupra blisterului este ruptă sau perforată.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații**Ce conține Biktarvy**

Substanțele active sunt bictegravir, emtricitabină și tenofovir alafenamidă. Fiecare comprimat filmat de Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg conține bictegravir sodic echivalent cu bictegravir 50 mg, emtricitabină 200 mg și fumarat de tenofovir alafenamidă echivalent cu tenofovir alafenamidă 25 mg.

Celelalte componente sunt*Nucleul comprimatului*

Celuloză microcristalină (E460), croscarmeloză sodică (E468), stearat de magneziu (E470b).

Film

Alcool polivinilic (E203), dioxid de titan (E171), macrogol (E1521), talc (E553b), oxid roșu de fer (E172), oxid negru de fer (E172).

Cum arată Biktarvy și conținutul ambalajului

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg comprimate filmate sunt comprimate filmate de culoare maro-liliachiu, în formă de capsulă, având „GSI” marcat pe o parte și „9883” pe cealaltă parte.

Comprimatele pot fi furnizate fie într-un flacon, fie într-un ambalaj cu blistere. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Flacon

Biktarvy se prezintă în flacoane a câte 30 comprimate și în ambalaje cu 3 flacoane, fiecare conținând 30 comprimate. Fiecare flacon conține un gel desicant de siliciu, care trebuie păstrat în flacon pentru a ajuta la protecția comprimatelor. Gelul desicant de siliciu este inclus într-un plic sau un recipient separat și nu trebuie înghițit.

Blister

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg comprimate se prezintă și sub formă de ambalaje cu blistere cu 30 comprimate și în ambalaje multiple care conțin 3 cutii, fiecare conținând 30 comprimate. Fiecare ambalaj individual conține 4 x blistere cu folie termosudată conținând 7 comprimate și 1 x blister cu folie termosudată conținând 2 comprimate. Fiecare cavitate a blisterului conține un desicant, care nu trebuie îndepărtat sau înghițit.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

Fabricantul

Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
Comitatul Cork
Irlanda

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Acest prospect a fost revizuit în .

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA IV

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU MODIFICAREA CONDIȚIILOR AUTORIZAȚIEI/AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru bictegravir/emtricitabină/tenofovir alafenamidă, concluziile științifice ale PRAC sunt următoarele:

Ținând cont de datele disponibile din literatura de specialitate cu privire la excreția tenofovir alafenamidei în laptele matern, PRAC a concluzionat că informațiile referitoare la medicamentele care conțin tenofovir alafenamidă trebuie modificate în consecință.

Ținând cont de datele disponibile din literatura de specialitate cu privire la bictegravir/emtricitabină/tenofovir alafenamidă și creșterea greutateii corporale și ținând cont de datele din studii clinice, PRAC consideră că o relație cauzală între bictegravir/emtricitabină/tenofovir alafenamidă și creșterea greutateii corporale este cel puțin o posibilitate rezonabilă. PRAC a concluzionat că informațiile referitoare la medicament pentru bictegravir/emtricitabină/tenofovir alafenamidă trebuie modificate în consecință.

Ținând cont de datele disponibile privind Biktarvy și interacțiunea cu zincul pe baza datelor *in vitro* și a datelor după punerea pe piață, PRAC consideră că zincul este un posibil chelator al bictegravirului/emtricitabinei/tenofovir alafenamidei. PRAC a concluzionat că informațiile referitoare la medicament pentru bictegravir/emtricitabină/tenofovir alafenamidă trebuie modificate în consecință.

În urma analizării recomandării PRAC, CHMP este de acord cu concluziile generale și cu motivele recomandării PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru bictegravir/emtricitabină/tenofovir alafenamidă, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul care conține/medicamentele care conțin bictegravir/emtricitabină/tenofovir alafenamidă este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață.