

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg filmom obalené tablety
Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje sodnú soľ biktegraviru zodpovedajúcu 30 mg biktegraviru, 120 mg emtricitabínu a tenofovir-alafenamidfumarát zodpovedajúci 15 mg tenofovir-alafenamidu.

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje sodnú soľ biktegraviru zodpovedajúcu 50 mg biktegraviru, 200 mg emtricitabínu a tenofovir-alafenamidfumarát zodpovedajúci 25 mg tenofovir-alafenamidu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg filmom obalené tablety

Ružová, filmom obalená tableta kapsulovitého tvaru s vytlačeným nápisom „BVY“ na jednej strane a deliacou ryhou na druhej strane tablety. Každá tableta má rozmery približne 14 mm × 6 mm. Deliaca ryha iba pomáha rozlomiť tabletu, aby sa dala ľahšie prehltnúť, a neslúži na rovnomerné rozdelenie dávky.

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg filmom obalené tablety

Fialovohnedá, filmom obalená tableta kapsulovitého tvaru s vytlačeným nápisom „GSI“ na jednej strane a „9883“ na druhej strane tablety. Každá tableta má rozmery približne 15 mm × 8 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Biktarvy je indikovaný na liečbu infekcie vyvolanej vírusom ľudskej imunodeficiencie typu 1 (HIV-1) dospelým a pediatrickým pacientom vo veku najmenej 2 roky s hmotnosťou najmenej 14 kg bez známeho súčasného alebo minulého dôkazu vírusovej rezistencie voči triede integrázových inhibítorov, emtricitabínu alebo tenofoviru (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu má začať lekár, ktorý má skúsenosti s liečbou infekcie spôsobenej vírusom HIV.

Dávkovanie

Pediatrickí pacienti vo veku najmenej 2 roky s hmotnosťou najmenej 14 kg až menej ako 25 kg
Jedna 30 mg/120 mg/15 mg tableta užívaná jedenkrát denne.

Dospelí a pediatrickí pacienti s hmotnosťou najmenej 25 kg
Jedna 50 mg/200 mg/25 mg tableta užívaná jedenkrát denne.

Vynechané dávky

Ak sa pacient oneskorí s užitím dávky lieku Biktarvy do 18 hodín od zvyčajného času užívania, má Biktarvy užiť čo najskôr a ďalej pokračovať v obvyklej dávkovacej schéme. Ak sa pacient oneskorí s užitím dávky Biktarvy o viac ako 18 hodín, nemá užiť vynechanú dávku a jednoducho má pokračovať v obvyklej dávkovacej schéme.

Ak pacient vracia do 1 hodiny od užitia Biktarvy, má užiť ďalšiu tabletu. Ak pacient vracia po viac ako 1 hodine od užitia Biktarvy, nemusí užiť ďalšiu dávku Biktarvy až do nasledujúcej pravidelnej plánovanej dávky.

Osobitné populácie

Starší pacienti

U pacientov vo veku ≥ 65 rokov sa nevyžaduje úprava dávky Biktarvy (pozri časti 4.8 a 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s ľahkou (Childova-Pughova trieda A) alebo stredne ťažkou (Childova-Pughova trieda B) poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávky Biktarvy. Biktarvy sa neskúmal u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda C). Biktarvy sa preto neodporúča používať u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s hmotnosťou ≥ 35 kg s odhadovaným klírensom kreatinínu (CrCl) ≥ 30 ml/min sa nevyžaduje úprava dávky Biktarvy.

U dospelých pacientov s ochorením obličiek v konečnom štádiu (odhadovaný klírens kreatinínu < 15 ml/min), ktorí podstupujú chronickú hemodialýzu, sa nevyžaduje úprava dávky Biktarvy. Všeobecne sa však má použiťu Biktarvy u týchto pacientov vyhnúť a môže sa používať, iba ak potenciálny prínos preváži možné riziká (pozri časti 4.4 a 5.2). V dňoch hemodialýzy sa má Biktarvy podávať po ukončení hemodialýzy.

Liečba Biktarvy sa nemá začať u pacientov s odhadovaným klírensom kreatinínu ≥ 15 ml/min a < 30 ml/min alebo < 15 ml/min, ktorí nepodstupujú chronickú hemodialýzu, pretože bezpečnosť Biktarvy v týchto populáciách nebola stanovená (pozri časť 5.2).

K dispozícii nie sú žiadne údaje na poskytnutie odporúčaní týkajúcich sa dávky u pacientov s hmotnosťou < 35 kg s poruchou funkcie obličiek alebo u pediatrických pacientov mladších ako 18 rokov s ochorením obličiek v poslednom štádiu.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Biktarvy u detí mladších ako 2 roky alebo s hmotnosťou menej ako 14 kg neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Biktarvy sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 5.2).

Vzhľadom na horkú chuť sa odporúča filmom obalenú tabletu nežuvať ani nedrviť. V prípade pacientov, ktorí nie sú schopní prehltnúť celú tabletu, sa môže tableta rozdeliť na polovicu a obidve polovice užiť jednu za druhou, čím sa zabezpečí okamžité užitie celej dávky.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Súbežné podávanie s rifampicínom a ľubovníkom bodkovaným (*Hypericum perforatum*) (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pacienti súbežne infikovaní vírusom HIV a vírusom hepatitídy B alebo C

U pacientov s chronickou hepatítidou B alebo C liečených antiretrovírusovou terapiou existuje zvýšené riziko závažných a potenciálne smrteľných hepatálnych nežiaducich reakcií.

K dispozícii sú obmedzené údaje o bezpečnosti a účinnosti Biktarvy u pacientov súbežne infikovaných vírusom HIV-1 a vírusom hepatitídy C (HCV).

Biktarvy obsahuje tenofovir-alafenamid, ktorý je účinný proti vírusu hepatitídy B (HBV).

Ukončenie liečby Biktarvy u pacientov súbežne infikovaných vírusmi HIV a HBV môže súvisieť so závažnými akútnymi exacerbáciami hepatitídy. Pacientov súbežne infikovaných vírusmi HIV a HBV, u ktorých sa ukončí liečba Biktarvy, je potrebné dôkladne monitorovať na základe klinických a laboratórnych vyšetrení najmenej niekoľko mesiacov po ukončení liečby.

Ochorenie pečene

Bezpečnosť a účinnosť Biktarvy u pacientov s významnými základnými poruchami pečene neboli stanovené.

U pacientov s existujúcou dysfunkciou pečene vrátane chronickej aktívnej hepatitídy je počas kombinovanej antiretrovírusovej terapie (*combination antiretroviral therapy*, CART) zvýšená frekvencia abnormalít funkcie pečene a majú byť sledovaní podľa štandardného postupu. Ak sa u takýchto pacientov preukáže zhoršenie ochorenia pečene, musí sa zvážiť prerušenie alebo ukončenie liečby.

Telesná hmotnosť a metabolické parametre

Počas antiretrovírusovej liečby môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov a glukózy v krvi. Takéto zmeny môžu čiastočne súvisieť s kontrolou ochorenia a životným štýlom. Pokiaľ ide o lipidy, v niektorých prípadoch existujú dôkazy o vplyve liečby, zatiaľ čo pre prírastok telesnej hmotnosti nie sú k dispozícii jednoznačné dôkazy, že súvisí s niektorou konkrétnou liečbou. Pri monitorovaní hladín lipidov a glukózy v krvi sa treba riadiť stanovenými usmerneniami pre liečbu infekcie HIV. Poruchy metabolizmu lipidov sa majú liečiť klinicky vhodným spôsobom.

Mitochondriálna dysfunkcia po expozícii *in utero*

Nukleoz(t)idové analógy môžu v rôznej miere ovplyvňovať mitochondriálnu funkciu, čo sa najviac prejavuje v prípade stavudínu, didanozínu a zidovudínu. Mitochondriálna dysfunkcia bola zaznamenaná u HIV-negatívnych dojčiat vystavených nukleozidovým analógom *in utero* a/alebo postnatálne. Tieto prípady sa týkali prevažne liečebných režimov obsahujúcich zidovudín. Hlavné zaznamenané nežiaduce reakcie sú hematologické poruchy (anémia, neutropénia) a metabolické poruchy (hyperlaktatémia, hyperlipazémia). Tieto udalosti boli často prechodné. Zriedkavo boli zaznamenané neurologické poruchy s oneskoreným nástupom (hypertónia, konvulzia, abnormálne

správanie). V súčasnosti nie je známe, či sú tieto neurologické poruchy prechodné alebo trvalé. Tieto zistenia sa majú vziať do úvahy v prípade každého dieťaťa vystaveného nukleoz(t)idovým analógom *in utero*, u ktorých sa vyskytnú závažné klinické nálezy neznámej etiológie, najmä neurologické nálezy. Tieto zistenia neovplyvňujú súčasné národné odporúčania pre použitie antiretrovírusovej terapie u gravidných žien na zabránenie vertikálneho prenosu HIV.

Syndróm imunitnej reaktívácie

U pacientov infikovaných vírusom HIV so závažnou imunodeficienciou môže v čase nasadenia CART vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne patogény a spôsobiť závažné klinické stavy alebo zhoršenie symptómov. Takéto reakcie sa zvyčajne pozorujú počas prvých týždňov alebo mesiacov po začatí CART. Medzi relevantné príklady patria cytomegalovírusová retinitída, generalizované a/alebo fokálne mykobakteriálne infekcie a pneumónia spôsobená mikroorganizmom *Pneumocystis jirovecii*. Akékoľvek zápalové symptómy sa majú vyhodnotiť a v prípade potreby sa musí nasadiť liečba.

V prípade imunitnej reaktívácie bol hlásený aj výskyt autoimunitných porúch (napríklad Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída); hlásený čas do ich nástupu je však variabilnejší a tieto udalosti sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby.

Oportúnne infekcie

Pacienti majú byť informovaní o tom, že Biktarvy ani iná antiretrovírusová terapia neliečia infekciu HIV a že sa u nich môžu aj naďalej rozvíjať oportúnne infekcie a iné komplikácie HIV infekcie. Pacienti preto majú zostať pod dôkladným klinickým dohľadom lekárov, ktorí majú skúsenosti s liečbou pacientov s ochoreniami súvisiacimi s infekciou HIV.

Osteonekróza

Hoci sa etiológia považuje za mnohofaktorovú (vrátane používania kortikosteroidov, konzumácie alkoholu, ťažkej imunosupresie, vyššieho indexu telesnej hmotnosti), boli hlásené prípady osteonekrózy, najmä u pacientov s pokročilým HIV ochorením a/alebo dlhodobou expozíciou CART. Pacientom sa má odporučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak budú mať bolesť kĺbov, stuhnutosť kĺbov alebo ťažkosti s pohybom.

Nefrotoxicita

Pri užívaní liekov obsahujúcich tenofovir-alafenamid boli po ich uvedení na trh hlásené prípady porúch funkcie obličiek vrátane akútneho zlyhania obličiek a proximálnej renálnej tubulopatie. Nemožno vylúčiť potenciálne riziko nefrotoxicity vyplývajúce z dlhodobej expozície nízkym hladinám tenofoviru v dôsledku podávania tenofovir-alafenamidu (pozri časť 5.3).

Odporúča sa, aby sa u všetkých pacientov pred liečbou alebo pri začatí liečby Biktarvy vyhodnotila funkcia obličiek a aby sa podľa klinickej potreby u všetkých pacientov monitorovala aj počas liečby. U pacientov, u ktorých dôjde ku klinicky významnému zhoršeniu funkcie obličiek alebo k dôkazu proximálnej renálnej tubulopatie, má sa zvážiť prerušenie liečby Biktarvy.

Pacienti s ochorením obličiek v konečnom štádiu na chronickej hemodialýze

Všeobecne sa má použitiu Biktarvy vyhnúť, ale môže sa používať u dospelých s ochorením obličiek v konečnom štádiu (odhadovaný CrCl < 15 ml/min) na chronickej hemodialýze, ak potenciálny prínos preváži možné riziká (pozri časť 4.2). V štúdiu s emtricitabínom + tenofovir-alafenamidom podávanými v kombinácii s elvitegravírom + kobicistátom vo forme tablety s pevnou kombináciou dávok (E/C/F/TAF) u dospelých infikovaných vírusom HIV-1 s ochorením obličiek v konečnom štádiu (odhadovaný CrCl < 15 ml/min) na chronickej hemodialýze sa účinnosť udržala počas 96 týždňov, ale expozícia emtricitabínu bola významne vyššia ako u pacientov s normálnou funkciou obličiek. Účinnosť sa udržala aj v predĺženej fáze štúdie, v ktorej 10 pacientov prešlo na 48 týždňov na

Biktarvy. Aj keď neboli zistené žiadne ďalšie nežiaduce reakcie, dôsledky zvýšenej expozície emtricitabínu zostávajú neisté (pozri časti 4.8 a 5.2).

Súbežné podávanie iných liekov alebo výživových doplnkov

Biktarvy sa nemá podávať súbežne nalačno s antacidami, perorálnymi liekmi alebo výživovými doplnkami obsahujúcimi horčík, hliník alebo železo. Biktarvy sa má podávať aspoň 2 hodiny pred podaním antacid, perorálnych liekov alebo výživových doplnkov obsahujúcich horčík a/alebo hliník, alebo s jedlom 2 hodiny po ich podaní. Biktarvy sa má podávať aspoň 2 hodiny pred podaním výživových doplnkov obsahujúcich železo, alebo sa má užívať kedykoľvek s jedlom (pozri časť 4.5).

U gravidných pacientok sa v prípade súbežného podávania antacid, perorálnych liekov alebo výživových doplnkov obsahujúcich polyvalentné kationy odporúčajú úpravy dávkovania (pozri časť 4.5).

Niektoré lieky sa neodporúčajú súbežne podávať s Biktarvy, napríklad: atazanavir, karbamazepín, cyklosporín (IV alebo perorálne použitie), oxkarbazepín, fenobarbital, fenytoín, rifabutín, rifapentín alebo sukralfát.

Biktarvy sa nemá súbežne podávať s inými antiretrovírusovými liekmi.

Pediatrická populácia

U pacientov vo veku od 3 do < 12 rokov, ktorí dostávali lieky obsahujúce tenofovir-alafenamid počas 48 týždňov, boli hlásené zníženia minerálnej hustoty kostí (*bone mineral density*, BMD) ($\geq 4\%$) chrbtice a celého tela okrem hlavy (*total-body-less-head*, TBLH) (pozri časť 4.8). Dlhodobé účinky zmien BMD na rastúce kosti vrátane rizika zlomenín sú nejasné. Pri rozhodovaní o vhodnom sledovaní počas liečby sa odporúča multidisciplinárny prístup.

Pomocné látky

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

Biktarvy sa nemá podávať súbežne s liekmi obsahujúcimi tenofovir-alafenamid, tenofovir-dizoproxil, lamivudín alebo adefovir-dipivoxil, ktoré sa používajú na liečbu infekcie HBV.

Biktegravir

Biktegravir je substrát enzýmu CYP3A a UGT1A1. Súbežné podávanie biktegraviru s liekmi, ktoré sú silnými induktormi enzýmov CYP3A a UGT1A1 ako je rifampicín alebo ľubovník bodkovaný, môže významne znížiť plazmatické koncentrácie biktegraviru, čo môže viesť k strate terapeutického účinku Biktarvy a rozvoju rezistencie, a preto je súbežné podávanie kontraindikované (pozri časť 4.3). Súbežné podávanie biktegraviru s liekmi, ktoré sú silnými inhibítormi enzýmov CYP3A a UGT1A1 ako je atazanavir, môže významne zvýšiť plazmatické koncentrácie biktegraviru, a preto sa súbežné podávanie neodporúča.

Biktegravir je substrát P-gp aj BCRP. Klinický význam tejto vlastnosti nie je stanovený. Preto sa odporúča opatrnosť pri kombinovaní biktegraviru s liekmi, o ktorých je známe, že inhibujú P-gp a/alebo BCRP (napr. makrolidy, cyklosporín, verapamil, dronedarón, glekaprevir/pibrentasvir) (pozri tiež tabuľku ďalej).

Biktegravir inhibuje organický kationový transportér 2 (*organic cation transporter*, OCT2) a multiliekový a toxíny vylučujúci proteín 1 (*multidrug and toxin extrusion*, MATE1) *in vitro*. Výsledkom súbežného podávania Biktarvy s metformínom ako substrátom OCT2 a MATE1 nebolo klinicky významné zvýšenie expozície metformínu. Biktarvy sa môže podávať súbežne so substrátmi OCT2 a MATE1.

Biktegravir nie je inhibítorom ani induktorom CYP *in vivo*.

Emtricitabín

V *in vitro* a klinických farmakokinetických štúdiách liekových interakcií sa preukázalo, že pravdepodobnosť interakcií emtricitabínu s inými liekmi sprostredkovaných CYP je nízka. Súbežné podávanie emtricitabínu s liekmi, ktoré sa vylučujú aktívnou tubulárnou sekréciou, môže zvyšovať koncentrácie emtricitabínu a/alebo súbežne podávaného lieku. Lieky, ktoré znižujú renálnu funkciu, môžu zvyšovať koncentrácie emtricitabínu.

Tenofovir-alafenamid

Tenofovir-alafenamid sa transportuje prostredníctvom P-glykoproteínu (P-gp) a proteínu rezistencie voči rakovine prsníka (*Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP). Súbežné podávanie Biktarvy s liekmi, ktoré silne ovplyvňujú aktivitu P-gp a BCRP, môže viesť k zmenám v absorpcii tenofovir-alafenamidu. V prípade liekov, ktoré indukujú aktivitu P-gp (napr. rifabutín, karbamazepín, fenobarbital), sa očakáva zníženie absorpcie tenofovir-alafenamidu, výsledkom čoho je zníženie plazmatickej koncentrácie tenofovir-alafenamidu, ktoré môže viesť k strate terapeutického účinku Biktarvy a rozvoju rezistencie. Pri súbežnom podávaní Biktarvy s inými liekmi, ktoré inhibujú P-gp a BCRP, sa môže zvýšiť absorpcia a plazmatická koncentrácia tenofovir-alafenamidu.

Tenofovir-alafenamid nie je inhibítorom ani induktorom CYP3A4 *in vivo*.

Iné interakcie

Interakcie medzi Biktarvy alebo jeho jednotlivými zložkami so súbežne podávanými liekmi sú uvedené v tabuľke 1 (zvýšenie je označené ako „↑“, zníženie ako „↓“, žiadna zmena ako „↔“; všetky rozsahy v kategórii Žiadny účinok sú 70 % - 143 %).

Tabuľka 1: Interakcie medzi Biktarvy alebo jeho jednotlivými zložkami a inými liekmi

Liek podľa terapeutickej oblasti /možný mechanizmus účinku	Účinky na hladiny lieku. Priemerná percentuálna zmena hodnôt AUC, C _{max} , C _{min}	Odporúčanie týkajúce sa súbežného podávania s Biktarvy
RASTLINNÉ LIEKY		
Ľubovník bodkovaný (<i>Hypericum perforatum</i>) (Indukcia CYP3A, UGT1A1 a P-gp)	Interakcia so žiadnou zložkou Biktarvy sa neskúmala. Súbežné podávanie môže znížiť plazmatické koncentrácie biktegraviru a tenofovir-alafenamidu.	Súbežné podávanie s ľubovníkom bodkovaným je kontraindikované z dôvodu účinku ľubovníka bodkovaného na zložku biktegravir v Biktarvy.
ANTIINFEKTÍVA		
Antimykobakteriálne lieky		
Rifampicín (600 mg jedenkrát denne), biktegravir ¹ (Indukcia CYP3A, UGT1A1 a P-gp)	biktegravir: AUC: ↓ 75 % C _{max} : ↓ 28 % Interakcia s tenofovir-alafenamidom sa neskúmala. Súbežné podávanie rifampicínu môže znížiť plazmatické koncentrácie tenofovir-alafenamidu.	Súbežné podávanie je kontraindikované vzhľadom na účinok rifampicínu na zložku biktegravir v Biktarvy.

Liek podľa terapeutickej oblasti /možný mechanizmus účinku	Účinky na hladiny lieku. Priemerná percentuálna zmena hodnôt AUC, C _{max} , C _{min}	Odporúčanie týkajúce sa súbežného podávania s Biktarvy
Rifabutín (300 mg jedenkrát denne), biktegravir ¹ (Indukcia CYP3A a P-gp)	biktegravir: AUC: ↓ 38 % C _{min} : ↓ 56 % C _{max} : ↓ 20 % Interakcia s tenofovir-alafenamidom sa neskúmala. Súbežné podávanie rifabutínu môže znížiť plazmatické koncentrácie tenofovir-alafenamidu.	Súbežné podávanie sa neodporúča z dôvodu očakávaného zníženia tenofovir-alafenamidu.
Rifapentín (Indukcia CYP3A a P-gp)	Interakcia so žiadnou zložkou Biktarvy sa neskúmala. Súbežné podávanie rifapentínu môže znížiť plazmatické koncentrácie biktegraviru a tenofovir-alafenamidu.	Súbežné podávanie sa neodporúča.
Antivirotiká proti HIV-1		
Atazanavir (300 mg jedenkrát denne), kobicistát (150 mg jedenkrát denne), biktegravir ¹ (Inhibícia CYP3A, UGT1A1 a P-gp/BCRP)	biktegravir: AUC: ↑ 306 % C _{max} : ↔	Súbežné podávanie sa neodporúča.
Atazanavir (400 mg jedenkrát denne), biktegravir ¹ (Inhibícia CYP3A a UGT1A1)	biktegravir: AUC: ↑ 315 % C _{max} : ↔	
Antivirotiká proti hepatitíde C		
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg jedenkrát denne), biktegravir/emtricitabín/tenofovir-alafenamid ²	biktegravir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ emtricitabín: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ tenofovir-alafenamid: AUC: ↔ C _{max} : ↔ ledipasvir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007, metabolit sofosbuviru: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Pri súbežnom podávaní nie je potrebná úprava dávky.

Liek podľa terapeutick ^{ej} oblasti /možný mechanizmus účinku	Účinky na hladiny lieku. Priemerná percentuálna zmena hodnôt AUC, C _{max} , C _{min}	Odporúčanie týkajúce sa súbežného podávania s Biktarvy
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 + 100 mg ³ jedenkrát denne), biktegravir/emtricitabín/tenofovir-alafenamid (Inhibícia P-gp/BCRP)	biktegravir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ emtricitabín: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ tenofovir-alafenamid: AUC: ↑ 57 % C _{max} : ↑ 28 % sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007, metabolit sofosbuviru: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ velpatasvir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ voxilaprevir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Pri súbežnom podávaní nie je potrebná úprava dávky.
Antimykotiká		
Vorikonazol (300 mg dvakrát denne), biktegravir ¹ (Inhibícia CYP3A)	biktegravir: AUC: ↑ 61 % C _{max} : ↔	Pri súbežnom podávaní nie je potrebná úprava dávky.
Itrakonazol Posakonazol (Inhibícia P-gp/BCRP)	Interakcia so žiadnou zložkou Biktarvy sa neskúmala. Súbežné podávanie itrakonazolu alebo posakonazolu môže zvýšiť plazmatické koncentrácie biktegraviru.	
Makrolidy		
Azitromycín Klaritromycín (Inhibícia P-gp)	Interakcia sa neskúmala. Súbežné podávanie azitromycínu alebo klaritromycínu môže zvýšiť plazmatické koncentrácie biktegraviru.	Odporúča sa opatrnosť z dôvodu potenciálneho účinku týchto liekov na zložku biktegravir v Biktarvy.
ANTI KONVULZÍVA		
Karbamazepín (titrovaný zo 100 mg na 300 mg dvakrát denne), emtricitabín/tenofovir-alafenamid ⁴ (Indukcia CYP3A, UGT1A1 a P-gp)	tenofovir-alafenamid: AUC: ↓ 54 % C _{max} : ↓ 57 % Interakcia s biktegravirom sa neskúmala. Súbežné podávanie karbamazepínu môže znížiť plazmatické koncentrácie biktegraviru.	Súbežné podávanie sa neodporúča.

Liek podľa terapeutick ^{ej} oblasti /možný mechanizmus účinku	Účinky na hladiny lieku. Priemerná percentuálna zmena hodnôt AUC, C _{max} , C _{min}	Odporúčanie týkajúce sa súbežného podávania s Biktarvy
Oxkarbazepín Fenobarbital Fenytoín (Indukcia CYP3A, UGT1A1 a P-gp)	Interakcia so žiadnou zložkou Biktarvy sa neskúmala. Súbežné podávanie oxkarbazepínu, fenobarbitalu alebo fenytoínu môže znížiť plazmatické koncentrácie biktegraviru a tenofovir-alafenamidu.	Súbežné podávanie sa neodporúča.
ANTACIDÁ, VÝŽIVOVÉ DOPLNKY A PUFROVANÉ LIEKY		
Antacidová suspenzia obsahujúca horčík/hliník (20 ml jednorazová dávka ⁵), biktegravir (Chelácia s polyvalentnými kationmi)	biktegravir (antacidová suspenzia 2 hodiny pred podaním, nalačno): AUC: ↓ 52 % C _{max} : ↓ 58 % biktegravir (antacidová suspenzia po 2 hodinách, nalačno): AUC: ↔ C _{max} : ↔ biktegravir (súbežné podávanie, nalačno): AUC: ↓ 79 % C _{max} : ↓ 80 % biktegravir (súbežné podávanie s jedlom): AUC: ↓ 47 % C _{max} : ↓ 49 %	<i>U pacientok, ktoré nie sú gravidné:</i> Biktarvy sa nemá súbežne užívať s antacidami ani s výživovými doplnkami obsahujúcimi horčík a/alebo hliník z dôvodu očakávaného podstatného zníženia expozície biktegraviru (pozri časť 4.4). Biktarvy sa má podávať aspoň 2 hodiny pred podaním antacid alebo výživových doplnkov obsahujúcich horčík a/alebo hliník, alebo s jedlom 2 hodiny po ich podaní. <i>U gravidných pacientok:</i> Biktarvy sa má podávať aspoň 2 hodiny pred užitím alebo 6 hodín po užití antacid alebo výživových doplnkov obsahujúcich hliník a/alebo horčík, bez ohľadu na jedlo.
Fumarát železnatý (324 mg jednorazová dávka), biktegravir (Chelácia s polyvalentnými kationmi)	biktegravir (súbežné podávanie, nalačno): AUC: ↓ 63 % C _{max} : ↓ 71 % biktegravir (súbežné podávanie s jedlom): AUC: ↔ C _{max} : ↓ 25 %	<i>U pacientok, ktoré nie sú gravidné:</i> Biktarvy sa má podávať aspoň 2 hodiny pred podaním perorálnych liekov alebo výživových doplnkov obsahujúcich železo, alebo sa má užívať kedykoľvek s jedlom. <i>U gravidných pacientok:</i> Biktarvy sa má podávať aspoň 2 hodiny pred užitím alebo 6 hodín po užití perorálnych liekov alebo výživových doplnkov obsahujúcich železo. Alternatívne sa Biktarvy a perorálne lieky alebo výživové doplnky obsahujúce železo môžu užívať kedykoľvek spolu s jedlom.

Liek podľa terapeutick ^j oblasti /možný mechanizmus účinku	Účinky na hladiny lieku. Priemerná percentuálna zmena hodnôt AUC, C _{max} , C _{min}	Odporúčanie týkajúce sa súbežného podávania s Biktarvy
Uhličitan vápenatý (1 200 mg jednorazová dávka), biktegravir (Chelácia s polyvalentnými kationmi)	biktegravir (súbežné podávanie, nalačno): AUC: ↓ 33 % C _{max} : ↓ 42 % biktegravir (súbežné podávanie s jedlom): AUC: ↔ C _{max} : ↔	<i>U pacientok, ktoré nie sú gravidné:</i> Biktarvy a perorálne lieky alebo výživové doplnky obsahujúce vápnik sa môžu užívať spolu, bez ohľadu na jedlo. <i>U gravidných pacientok:</i> Biktarvy sa má podávať aspoň 2 hodiny pred užitím alebo 6 hodín po užití perorálnych liekov alebo výživových doplnkov obsahujúcich vápnik. Alternatívne sa Biktarvy a perorálne lieky alebo výživové doplnky obsahujúce vápnik môžu užívať kedykoľvek spolu s jedlom.
Sukralfát (Chelácia s polyvalentnými kationmi)	Interakcia so žiadnou zložkou Biktarvy sa neskúmala. Súbežné podávanie môže znížiť plazmatické koncentrácie biktegraviru.	Súbežné podávanie sa neodporúča.
ANTIDEPRESÍVA		
Sertralín (50 mg jednorazová dávka), tenofovir-alafenamid ⁶	tenofovir-alafenamid: AUC: ↔ C _{max} : ↔ sertralín: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Neočakáva sa žiadna interakcia s biktegravirom a emtricitabínom.	Pri súbežnom podávaní nie je potrebná úprava dávky.
IMUNOSUPRESÍVA		
Cyklosporín (IV alebo perorálne použitie) (Inhibícia P-gp)	Interakcia so žiadnou zložkou Biktarvy sa neskúmala. Pri súbežnom podávaní cyklosporínu (IV alebo perorálne použitie) sa očakáva zvýšenie plazmatických koncentrácií biktegraviru aj tenofovir-alafenamidu.	Súbežné podávanie cyklosporínu (IV alebo perorálne použitie) sa neodporúča. Ak je táto kombinácia potrebná, odporúča sa klinické a biologické monitorovanie, najmä funkcie obličiek.
PERORÁLNE ANTIDIABETIKÁ		
Metformín (500 mg dvakrát denne), biktegravir/emtricitabín/tenofovir-alafenamid (Inhibícia OCT2/MATE1)	metformín: AUC: ↑ 39 % C _{min} : ↑ 36 % C _{max} : ↔	Pri súbežnom podávaní u pacientov s normálnou funkciou obličiek nie je potrebná úprava dávky. U pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek treba zvážiť dôkladné monitorovanie na začiatku súbežného podávania biktegraviru s metformínom vzhľadom na zvýšené riziko laktátovej acidózy u týchto pacientov. V prípade potreby treba zvážiť úpravu dávky metformínu.

Liek podľa terapeutickej oblasti /možný mechanizmus účinku	Účinky na hladiny lieku. Priemerná percentuálna zmena hodnôt AUC, C _{max} , C _{min}	Odporúčanie týkajúce sa súbežného podávania s Biktarvy
PERORÁLNA ANTIKONCEPCIA		
Norgestimát (0,180/0,215/0,250 mg jedenkrát denne)/etinylestradiol (0,025 mg jedenkrát denne), biktgravir ¹	norelgestromín: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Pri súbežnom podávaní nie je potrebná úprava dávky.
Norgestimát (0,180/0,215/0,250 mg jedenkrát denne), etinylestradiol (0,025 mg jedenkrát denne), emtricitabín/tenofovir-alafenamid ⁴	norgestrel: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ etinylestradiol: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	
SEDATÍVA/HYPNOTIKÁ		
Midazolam (2 mg, perorálny sirup, jednorazová dávka), biktgravir/emtricitabín/tenofovir-alafenamid	midazolam: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Pri súbežnom podávaní nie je potrebná úprava dávky.

- 1 Táto štúdia sa vykonala s použitím jednorazovej dávky biktegraviru 75 mg.
- 2 Táto štúdia sa vykonala s použitím biktegraviru/emtricitabínu/tenofovir-alafenamidu 75/200/25 mg jedenkrát denne.
- 3 Štúdia sa vykonala s dodatočným voxilaprevirom 100 mg, aby sa dosiahli expozície voxilapreviru očakávané u pacientov infikovaných vírusom HCV.
- 4 Táto štúdia sa vykonala s použitím emtricitabínu/tenofovir-alafenamidu 200/25 mg jedenkrát denne.
- 5 Antacidum s maximálnou silou obsahovalo 80 mg hydroxidu hlinitého, 80 mg hydroxidu horečnatého a 8 mg simetikónu na ml.
- 6 Táto štúdia sa vykonala s použitím elvitegraviru/kobicistátu/emtricitabínu/tenofovir-alafenamidu 150/150/200/10 mg jedenkrát denne.

Na základe štúdií liekových interakcií vykonaných s Biktarvy alebo so zložkami Biktarvy sa neočakávajú žiadne klinicky významné interakcie s: amlodipínom, atorvastatínom, buprenorfinom, drospirenonom, famciklovirom, famotidínom, flutikazónom, metadónom, naloxónom, norbuprenorfinom, omeprazolom alebo rosuvastatínom.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Veľké množstvo údajov u gravidných žien (viac ako 1 000 gravidných žien vystavených expozícii) nepoukazuje na malformačnú ani fetálnu/neonatálnu toxicitu spojenú s emtricitabínom alebo tenofovir-alafenamidom. Pomerne malé množstvo údajov u gravidných žien (300 až 1 000 gravidných žien vystavených expozícii) nepoukazuje na malformačnú ani fetálnu/neonatálnu toxicitu spojenú s biktegravírom.

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky emtricitabínu z hľadiska parametrov fertility, gravidity, fetálneho vývoja, pôrodu alebo postnatálneho vývoja. Štúdie biktegraviru a tenofovir-alafenamidu, podávaných zvlášť, na zvieratách nepreukázali žiadny dôkaz škodlivých účinkov z hľadiska parametrov fertility, gravidity ani fetálneho vývoja (pozri časť 5.3).

V štúdiu vykonanej u gravidných žien dostávajúcich Biktarvy boli expozície biktegraviru, emtricitabínu a tenofovir-alafenamidu počas gravidity nižšie (pozri časť 5.2).

Biktarvy sa preto môže používať počas gravidity, ak potenciálny prínos odôvodňuje potenciálne riziko pre plod. Má sa však ešte dôkladnejšie monitorovať vírusová záťaž v súlade so zavedenými usmerneniami k liečbe.

Dojčenie

Nie je známe, či sa biktegravir alebo tenofovir-alafenamid vylučuje do ľudského mlieka. Emtricitabín sa vylučuje do ľudského mlieka. V štúdiách na zvieratách sa biktegravir zistil v plazme dojčených mláďat potkanov, pravdepodobne v dôsledku prítomnosti biktegraviru v materskom mlieku, bez účinkov na dojčené mláďatá. V štúdiách na zvieratách sa preukázalo, že tenofovir sa vylučuje do materského mlieka.

Nie sú dostatočné informácie o účinkoch všetkých zložiek Biktarvy u novorodencov/dojčiat, preto sa Biktarvy nemá užívať počas dojčenia.

Aby sa zabránilo prenosu HIV na dojčatá, odporúča sa, aby ženy infikované HIV svoje deti nedojčili.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinku Biktarvy na fertilitu u ľudí. V štúdiách na zvieratách sa nepozorovali žiadne účinky biktegraviru, emtricitabínu alebo tenofovir-alafenamidu na párenie alebo fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Biktarvy môže mať malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacienti majú byť informovaní, že počas liečby zložkami Biktarvy boli hlásené závraty (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

V klinických štúdiách vykonávaných s predtým neliečenými pacientmi užívajúcimi Biktarvy boli v dvojito zaslepenej fáze (144. týždeň) najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami bolesť hlavy (5 %), hnačka (5 %) a nauzea (4 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Vyhodnotenie nežiaducich reakcií sa zakladá na údajoch o bezpečnosti získaných v rámci všetkých štúdií fázy 2 a 3 s Biktarvy a na skúsenostiach po uvedení na trh. Nežiaduce reakcie v tabuľke 2 sú uvedené podľa triedy orgánového systému a frekvencie. Frekvencie sú definované nasledovne: časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$) a zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$).

Tabuľka 2: Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií¹

Frekvencia	Nežiaduca reakcia
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému</i>	
Menej časté:	anémia ²
<i>Psychické poruchy</i>	
Časté:	depresia, abnormálne sny
Menej časté:	samovražedné myšlienky, pokus o samovraždu (najmä u pacientov s depresiou alebo psychickým ochorením v anamnéze), úzkosť, poruchy spánku
<i>Poruchy nervového systému</i>	
Časté:	bolesť hlavy, závrat
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	
Časté:	hnačka, nauzea
Menej časté:	vracanie, abdominálna bolesť, dyspepsia, flatulencia
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest</i>	
Menej časté:	hyperbilirubinémia
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>	
Menej časté:	angioedém ^{3,4} , vyrážka, pruritus, urtikária ⁴
Zriedkavé:	Stevensov-Johnsonov syndróm ⁵

Frekvencia	Nežiaduca reakcia
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>	
Menej časté:	artralgia
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>	
Časté:	únava

- 1 S výnimkou angioedému, anémie, urtikárie a Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (pozri poznámky 2 – 5) boli všetky nežiaduce reakcie identifikované v klinických štúdiách s Biktarvy. Frekvencie boli odvodené z dvojito zaslepenej fázy (144. týždeň) klinických štúdií s Biktarvy fázy 3 vykonávaných s predtým neliečenými pacientmi (štúdie GS-US-380-1489 a GS-US-380-1490).
- 2 Táto nežiaduca reakcia sa v klinických štúdiách s liekmi obsahujúcimi emtricitabín + tenofovir-afafenamid nepozorovala, no bola identifikovaná v klinických štúdiách s emtricitabínom alebo po uvedení emtricitabínu na trh pri jeho použití s inými antiretrovirovými liekmi.
- 3 Táto nežiaduca reakcia bola identifikovaná v rámci dohľadu po uvedení liekov obsahujúcich emtricitabín na trh.
- 4 Táto nežiaduca reakcia bola identifikovaná počas dohľadu po uvedení liekov obsahujúcich tenofovir-afafenamid na trh.
- 5 Táto nežiaduca reakcia bola identifikovaná v rámci dohľadu po uvedení Biktarvy na trh. Frekvencia sa vypočítala podľa vzorca 3/X, kde X predstavuje kumulatívny počet účastníkov vystavených Biktarvy v klinických skúšaníach (N = 3 963).

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Metabolické parametre

Počas antiretrovirusovej liečby sa môže zvýšiť telesná hmotnosť a hladiny lipidov a glukózy v krvi (pozri časť 4.4).

Syndróm imunitnej reaktívácie

U HIV-infikovaných pacientov s ťažkou imunodeficienciou môže v čase začatia CART vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne infekcie. Bol hlásený aj výskyt autoimunitných porúch (napríklad Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída); hlásený čas do ich nástupu je však variabilnejší a tieto účinky sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby (pozri časť 4.4).

Osteonekróza

Boli hlásené prípady osteonekrózy, najmä u pacientov so všeobecne uznávanými rizikovými faktormi, pokročilým HIV ochorením alebo dlhodobou expozíciou CART. Frekvencia osteonekrózy nie je známa (pozri časť 4.4).

Zmeny sérovej hladiny kreatinínu

Preukázalo sa, že biktgravir zvyšuje sérovú hladinu kreatinínu v dôsledku inhibície tubulárnej sekrécie kreatinínu, tieto zmeny sa však nepovažujú za klinicky relevantné, keďže neodrážajú zmenu v rýchlosti glomerulárnej filtrácie. K zvýšeniu sérovej hladiny kreatinínu došlo v 4. týždni liečby a ostalo stabilné do 144. týždňa. V štúdiách GS-US-380-1489 a GS-US-380-1490 sa stredná hodnota (Q1, Q3) sérovej hladiny kreatinínu zvýšila o 0,11 (0,03; 0,19) mg/dl (9,7 [2,7; 16,8] μmol/l), 0,11 (0,04; 0,19) mg/dl (9,7 [3,5; 16,8] μmol/l) a 0,12 (0,06; 0,21) mg/dl (10,6 [5,3; 18,6] μmol/l) od začiatku do 144. týždňa v skupinách, ktorým bol podávaný Biktarvy, abakavir/dolutegravir/lamivudín a dolutegravir + emtricitabín/tenofovir-afafenamid, v uvedenom poradí. U pacientov, ktorým bol podávaný Biktarvy v klinických štúdiách, nedošlo do 144. týždňa k prerušeniu liečby z dôvodu nežiaducich renálnych reakcií.

Zmeny v hladine bilirubínu

V štúdiách GS-US-380-1489 a GS-US-380-1490 sa pozorovalo zvýšenie hladiny celkového bilirubínu u 17 % predtým neliečených pacientov, ktorým bol podávaný Biktarvy do 144. týždňa. Zvýšenia boli najmä 1. stupňa (12 %) a 2. stupňa (4 %) ($\geq 1,0$ - až 2,5-násobok hornej hranice normálu [ULN]) a nesúviseli s hepatálnymi nežiaducimi reakciami alebo inými abnormalitami v laboratórnych testoch pečene. Piatimi pacientmi, ktorým bol podávaný Biktarvy (1 %), mali zvýšenia hladiny bilirubínu 3. stupňa, ktoré sa nepovažovali za súvisiace so skúšaným liekom. V klinických štúdiách s Biktarvy nedošlo do 144. týždňa k prerušeniu liečby z dôvodu nežiaducich hepatálnych reakcií.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť Biktarvy sa hodnotila u 50 dospievajúcich infikovaných vírusom HIV-1 vo veku od 12 do < 18 rokov a s hmotnosťou ≥ 35 kg do 96. týždňa (48-týždňová hlavná fáza a 48-týždňová predĺžená

fáza), u 50 detí vo veku od 6 do < 12 rokov a s hmotnosťou ≥ 25 kg do 96. týždňa (48-týždňová hlavná fáza a 48-týždňová predĺžená fáza) a u 22 detí vo veku ≥ 2 roky a s hmotnosťou ≥ 14 až < 25 kg do 24. týždňa v otvorenej klinickej štúdii (GS-US-380-1474). V tejto štúdii sa u pediatrických účastníkov vo veku 2 roky a starších žijúcich s HIV-1 nepozorovali žiadne nové nežiaduce reakcie v porovnaní s dospelými účastníkmi žijúcimi s HIV-1. V tejto štúdii sa nezhromažďovali údaje týkajúce sa minerálnej hustoty kostí. U pediatrických pacientov dostávajúcich iné lieky obsahujúce tenofovir-alafenamid počas 48 týždňov boli hlásené zníženia BMD chrbtice a TBLH ≥ 4 % (pozri časť 4.4).

Iné osobitné populácie

Pacienti súbežne infikovaní vírusom hepatitídy B

U 16 dospelých pacientov súbežne infikovaných vírusom HIV/HBV, ktorým bol podávaný Biktarvy (8 predtým neliečených dospelých pacientov s HIV/HBV v štúdii GS-US-380-1490; 8 dospelých pacientov so supresiou HIV/HBV v štúdii GS-US-380-1878), bol bezpečnostný profil Biktarvy podobný ako u pacientov s monoinfekciou HIV-1 (pozri časť 5.1).

Starší pacienti

Štúdie GS-US-380-1844, GS-US-380-1878 a špecializovaná štúdia GS-US-380-4449 u pacientov vo veku ≥ 65 rokov (hodnotenie 86 účastníkov vo veku ≥ 65 rokov infikovaných vírusom HIV-1 s virologickou supresiou) zahŕňali 111 pacientov vo veku ≥ 65 rokov, ktorí dostávali Biktarvy. U týchto pacientov sa nepozorovali žiadne rozdiely v bezpečnostnom profile Biktarvy.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Bezpečnosť emtricitabínu + tenofovir-alafenamidu sa hodnotila v jednoramennej otvorenej klinickej štúdii (GS-US-292-1825), v ktorej 55 pacientov infikovaných vírusom HIV-1 s virologickou supresiou s ochorením obličiek v konečnom štádiu ($eGFR_{CG} < 15$ ml/min) na chronickej hemodialýze dostávalo emtricitabín + tenofovir-alafenamid v kombinácii s elvitegravirom + kobicistátom vo forme tablety s pevnou kombináciou dávok počas 96 týždňov. V predĺženej fáze štúdie GS-US-292-1825 prešlo 10 pacientov na 48 týždňov na Biktarvy. V tejto štúdii neboli zistené žiadne ďalšie nežiaduce reakcie u pacientov s ochorením obličiek v konečnom štádiu na chronickej hemodialýze (pozri časti 4.4 a 5.2).

Gravidita

Biktarvy sa vyhodnocoval v klinickej štúdii s 33 gravidnými dospelými ženami infikovanými vírusom HIV-1 s virologickou supresiou (HIV-1 RNA < 50 kópií/ml), ktorým sa podávalo 50 mg/200 mg/25 mg Biktarvy jedenkrát denne od druhého alebo tretieho trimestra do obdobia po pôrode. Neobjavili sa žiadne nové zistenia týkajúce sa bezpečnosti v porovnaní so známym bezpečnostným profilom Biktarvy u dospelých infikovaných vírusom HIV-1.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Ak dôjde k predávkovaniu, pacient musí byť sledovaný z hľadiska dôkazov toxicity (pozri časť 4.8). Liečba predávkovania s Biktarvy zahŕňa všeobecné podporné opatrenia vrátane sledovania vitálnych funkcií, ako aj pozorovanie klinického stavu pacienta.

Neexistuje žiadne špecifické antidotum pri predávkovaní Biktarvy. Vzhľadom na to, že biktegravir sa vo vysokej miere viaže na plazmatické proteíny, je nepravdepodobné, že sa môže významným spôsobom odstrániť hemodialýzou alebo peritoneálnou dialýzou. Emtricitabín možno odstrániť hemodialýzou, ktorá odstráni približne 30 % dávky emtricitabínu v priebehu 3-hodinovej dialýzy začínajúcej do 1,5 hodiny od podania emtricitabínu. Tenofovir sa účinne odstraňuje hemodialýzou

s koeficientom extrakcie približne 54 %. Nie je známe, či emtricitabín alebo tenofovir možno odstrániť peritoneálnou dialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antivirotiká na systémové použitie; antivirotiká na liečbu HIV infekcií, kombinácie. ATC kód: J05AR20

Mechanizmus účinku a farmakodynamické účinky

Biktegravir je inhibítor prenosu reťazcov integrázou (*integrase strand transfer inhibitor*, INSTI), ktorý sa viaže na aktívne miesto integrázy a blokuje fázu prenosu reťazcov pri integrácii retrovírusovej deoxyribonukleovej kyseliny (DNA), ktorá je nevyhnutná pre replikačný cyklus HIV. Biktegravir je účinný proti HIV-1 a HIV-2.

Emtricitabín je nukleozidový inhibítor reverznej transkriptázy (NRTI) a analóg 2'-deoxycytidínu. Emtricitabín sa fosforyluje celulárnymi enzýmami na emtricitabíntrifosfát. Emtricitabíntrifosfát inhibuje replikáciu HIV integráciou do vírusovej DNA prostredníctvom HIV reverznej transkriptázy (RT), čo vedie k prerušeniu reťazca DNA. Emtricitabín je účinný proti HIV-1, HIV-2 a HBV.

Tenofovir-alafenamid je nukleotidový inhibítor reverznej transkriptázy (NtRTI) a fosfonamidátový prekurzor tenofoviru (analóg 2'-deoxyadenozinmonofosfátu). Tenofovir-alafenamid preniká do buniek a v dôsledku zvýšenej plazmatickej stability a vnútrobunkovej aktivácie cez hydrolýzu prostredníctvom katepsínu A je tenofovir-alafenamid účinnejší než tenofovir-dizoproxil pri prenikaní tenofoviru do mononukleárných buniek periférnej krvi (*peripheral blood mononuclear cells*, PBMC) (vrátane lymfocytov a iných cieľových buniek HIV) a makrofágov. Vnútrobunkový tenofovir sa následne fosforyluje na farmakologicky aktívny metabolit tenofovirdifosfát. Tenofovirdifosfát inhibuje replikáciu HIV integráciou do vírusovej DNA prostredníctvom RT HIV, čo vedie k prerušeniu reťazca DNA. Tenofovir je účinný proti HIV-1, HIV-2 a HBV.

Antivírusová aktivita *in vitro*

Antivírusová aktivita biktegraviru proti laboratórnym a klinickým izolátom HIV-1 bola vyhodnotená v lymfoblastoidných bunkových líniiach, PBMC, primárnych monocytových/makrofágových bunkách a T-lymfocytoch CD4⁺. Hodnoty 50 % účinnej koncentrácie (EC₅₀) biktegraviru boli v rozsahu od < 0,05 do 6,6 nmol/l. Hodnota EC₉₅ biktegraviru upravená vzhľadom na proteíny bola 361 nmol/l (0,162 µg/ml) pre vírus HIV-1 divokého typu. Biktegravir vykazoval antivírusovú aktivitu v bunkovej kultúre proti skupine HIV-1 (M, N, O) vrátane podtypov A, B, C, D, E, F a G (hodnoty EC₅₀ boli v rozsahu od < 0,05 do 1,71 nmol/l) a aktivitu proti HIV-2 (EC₅₀ = 1,1 nmol/l).

Antivírusová aktivita emtricitabínu proti laboratórnym a klinickým izolátom HIV-1 bola vyhodnotená v lymfoblastoidných bunkových líniiach, bunkovej línii MAGI CCR5 a PBMC. Hodnoty EC₅₀ emtricitabínu boli v rozsahu od 0,0013 do 0,64 µmol/l. Emtricitabín vykazoval antivírusovú aktivitu v bunkovej kultúre proti kmeňom HIV-1 A, B, C, D, E, F a G (hodnoty EC₅₀ boli v rozsahu od 0,007 do 0,075 µmol/l) a vykazoval aktivitu proti HIV-2 (hodnoty EC₅₀ boli v rozsahu od 0,007 do 1,5 µmol/l).

Antivírusová aktivita tenofovir-alafenamidu proti laboratórnym a klinickým izolátom HIV-1 podtypu B bola vyhodnotená v lymfoblastoidných bunkových líniiach, PBMC, primárnych monocytových/makrofágových bunkách a v T-lymfocytoch CD4+. Hodnoty EC₅₀ tenofovir-alafenamidu boli v rozsahu od 2,0 do 14,7 nmol/l. Tenofovir-alafenamid vykazoval antivírusovú aktivitu v bunkovej kultúre proti všetkým skupinám HIV-1 (M, N a O) vrátane podtypov A, B, C, D, E, F a G (hodnoty EC₅₀ boli v rozsahu od 0,10 do 12,0 nmol/l) a aktivitu proti HIV-2 (hodnoty EC₅₀ boli v rozsahu od 0,91 do 2,63 nmol/l).

Rezistencia

In vitro

Izoláty HIV-1 so zníženou citlivosťou na biktegravir boli vyselektované v bunkovej kultúre. V jednej selekcii sa pozorovali substitúcie aminokyselín M50I a R263K a fenotypová citlivosť na biktegravir sa znížila 1,3-, 2,2- a 2,9-násobne pre M50I, R263K a M50I + R263K, v uvedenom poradí. V druhej selekcii sa pozorovali substitúcie aminokyselín T66I a S153F a fenotypová citlivosť na biktegravir sa posunula 0,4-, 1,9- a 0,5-násobne pre T66I, S153F a T66I + S153F, v uvedenom poradí.

Izoláty HIV-1 so zníženou citlivosťou na emtricitabín boli vyselektované v bunkovej kultúre a mali mutácie M184V/I v RT HIV-1.

Izoláty HIV-1 so zníženou citlivosťou na tenofovir-alafenamid boli vyselektované v bunkovej kultúre a v RT HIV-1 mali mutáciu K65R. Okrem toho sa prechodne pozorovala mutácia K70E v RT HIV-1. Izoláty HIV-1 s mutáciou K65R majú nízku úroveň zníženej citlivosti na abakavir, emtricitabín, tenofovir a lamivudín. V selekčných štúdiách liekovej rezistencie *in vitro* s tenofovir-alafenamidom sa nepreukázal rozvoj vysokej úrovne rezistencie po rozšírení kultúry.

In vivo

U predtým neliečených pacientov (štúdie GS-US-380-1489 a GS-US-380-1490) nemal žiadny pacient užívajúci Biktarvy s HIV-1 RNA ≥ 200 kópií/ml v čase potvrdeného virologického zlyhania alebo pri predčasnom vysadení skúšaného lieku počas 144 týždňov dvojito zaslepenej fázy ani počas 96 týždňov otvorenej predĺženej fázy HIV-1 genotypovú alebo fenotypovú rezistenciu voči biktegraviru, emtricitabínu alebo tenofovir-alafenamidu súvisiacu s liečbou pri konečnej analýze rezistencie u populácie (n = 11 s údajmi). V čase vstupu do štúdie mal jeden predtým neliečený pacient existujúce mutácie Q148H + G140S súvisiace s rezistenciou INSTI a v 4. až 144. týždni mal hodnotu HIV-1 RNA < 50 kópií/ml. Navyše 6 pacienti mali existujúcu mutáciu T97A súvisiacu s rezistenciou INSTI; všetci mali v 144. týždni alebo pri poslednej kontrole hodnotu HIV-1 RNA < 50 kópií/ml.

Pri konečnej analýze rezistencie u populácie (n = 2) nemal u pacientov s virologickou supresiou (štúdie GS-US-380-1844 a GS-US-380-1878) žiadny pacient užívajúci Biktarvy s HIV-1 RNA ≥ 200 kópií/ml v čase potvrdeného virologického zlyhania v 48. týždni ani pri predčasnom vysadení skúšaného lieku HIV-1 genotypovú alebo fenotypovú s liečbou súvisiacu rezistenciu voči biktegraviru, emtricitabínu alebo tenofovir-alafenamidu.

Skrížená rezistencia

Citlivosť biktegraviru sa testovala na 64 INSTI-rezistentných klinických izolátoch (20 s jednou substitúciou a 44 s 2 alebo viacerými substitúciami). Z toho všetky izoláty s jednou mutáciou a s dvomi mutáciami, ktorým chýba Q148H/K/R a 10 z 24 izolátov s Q148H/K/R s ďalšími substitúciami súvisiacimi s rezistenciou INSTI vykazovali $\leq 2,5$ -násobne zníženú citlivosť na biktegravir; $> 2,5$ -násobne znížená citlivosť na biktegravir sa zistila u 14 z 24 izolátov, ktoré obsahovali substitúcie G140A/C/S a Q148H/R/K v integráze. Deväť zo 14 izolátov malo ďalšie mutácie v L74M, T97A alebo E138A/K. V oddelenej štúdii mali miestne ciele mutanty s G118R a T97A+G118R 3,4- a 2,8-násobne zníženú citlivosť na biktegravir, v uvedenom poradí. Význam týchto údajov o skríženej rezistencii *in vitro* musí byť stanovený v klinickej praxi.

Biktegravir vykazoval rovnakú antivírusovú aktivitu proti 5 nenukleozidovým inhibítorm reverznej transkriptázy (NNRTI)-rezistentným, 3 NRTI-rezistentným a 4 inhibítorm proteázy (PI)-rezistentným HIV-1 mutantným klonom v porovnaní s kmeňom divého typu.

Vírusy rezistentné voči emtricitabínu so substitúciou M184V/I boli skrížene rezistentné voči lamivudínu, ale zachovali si citlivosť voči didanozínu, stavudínu, tenofoviru a zidovudínu.

Mutácie K65R a K70E spôsobujú zníženú citlivosť voči abakaviru, didanozínu, lamivudínu, emtricitabínu a tenofoviru, ale zachovávajú citlivosť voči zidovudínu. Vírus HIV-1 rezistentný voči viacerým nukleozidom s mutáciou dvojitej inzercie T69S alebo s komplexom mutácií Q151M vrátane K65R vykazoval zníženú citlivosť voči tenofovir-afafenamidu.

Klinické údaje

Účinnosť a bezpečnosť Biktarvy u predtým neliečených dospelých pacientov infikovaných vírusom HIV-1 sú založené na údajoch z dvoch 48-týždňových a 144-týždňových randomizovaných, dvojito zaslepených, aktívnou látkou kontrolovaných štúdií GS-US-380-1489 (n = 629) a GS-US-380-1490 (n = 645). Okrem toho sú k dispozícii ďalšie údaje o účinnosti a bezpečnosti od dospelých, ktorí po 144. týždni dostávali liek Biktarvy v otvorenom režime ďalších 96 týždňov vo voliteľnej predĺženej fáze týchto štúdií (n = 1 025).

Účinnosť a bezpečnosť Biktarvy u dospelých pacientov infikovaných vírusom HIV-1 s virologickou supresiou sú založené na údajoch zo 48-týždňovej randomizovanej, dvojito zaslepenej, aktívnou látkou kontrolovanej štúdie GS-US-380-1844 (n = 563) a randomizovanej, otvorenej, aktívnou látkou kontrolovanej štúdie GS-US-380-1878 (n = 577).

Predtým neliečení pacienti infikovaní vírusom HIV-1

V štúdií GS-US-380-1489 boli pacienti randomizovaní v pomere 1 : 1 na liečbu buď biktegravirom/emtricitabínom/tenofovir-afafenamidom (B/F/TAF) (n = 314) alebo abakavirom/dolutegravirom/lamivudínom (600/50/300 mg) (n = 315) jedenkrát denne. V štúdií GS-US-380-1490 boli pacienti randomizovaní v pomere 1 : 1 na liečbu buď B/F/TAF (n = 320) alebo dolutegravirom + emtricitabínom/tenofovir-afafenamidom (50+200/25 mg) (n = 325) jedenkrát denne.

V štúdiách GS-US-380-1489 a GS-US-380-1490 bol priemerný vek pacientov 35 rokov (rozsah od 18 do 77), 89 % boli muži, 58 % boli belosi, 33 % boli černosi, and 3 % boli Ázijci. Dvadsaťštyri percent (24 %) pacientov bolo hispánskeho/latinskoamerického pôvodu. Výskyt rôznych podtypov bol porovnateľný vo všetkých troch liečebných skupinách, pričom podtyp B prevažoval v oboch skupinách; 11 % boli non-B podtypy. Priemerná východisková plazmatická hladina HIV-1 RNA bola 4,4 log₁₀ kópií/ml (rozsah od 1,3 do 6,6). Priemerný východiskový počet CD4⁺ buniek bol 460 buniek/mm³ (rozsah od 0 do 1 636) a 11 % malo počet CD4⁺ buniek nižší než 200 buniek/mm³. Osemnásť percent pacientov malo východiskovú vírusovú záťaž vyššiu než 100 000 kópií/ml. V oboch štúdiách boli pacienti stratifikovaní podľa východiskovej hladiny HIV-1 RNA (nižšia alebo rovnajúca sa 100 000 kópií/ml, vyššia než 100 000 kópií/ml až nižšia alebo rovnajúca sa 400 000 kópií/ml alebo vyššia než 400 000 kópií/ml), podľa počtu CD4⁺ buniek (menej než 50 buniek/μl, 50-199 buniek/μl alebo rovnajúci sa 200 buniek/μl alebo vyšší) a podľa oblasti (USA alebo mimo USA).

Výsledky liečby v štúdiách GS-US-380-1489 a GS-US-380-1490 do 48. a 144. týždňa sú uvedené v tabuľke 3.

Tabuľka 3: Zhrnuté virologické výsledky štúdií GS-US-380-1489 a GS-US-380-1490 v 48.^a a 144.^b týždni

	48. týždeň			144. týždeň		
	B/F/TAF (n = 634) ^c	ABC/DTG/ 3TC (n = 315) ^d	DTG + F/TAF (n = 325) ^e	B/F/TAF (n = 634) ^c	ABC/DTG/ 3TC (n = 315) ^d	DTG + F/TAF (n = 325) ^e
HIV-1 RNA < 50 kópií/ml	91 %	93 %	93 %	82 %	84 %	84 %
Rozdiel v liečbe (95 % IS) B/F/TAF v porovnaní s porovnávacím liekom	-	-2,1 % (-5,9 % do 1,6 %)	-1,9 % (-5,6 % do 1,8 %)	-	-2,7 % (-7,8 % do 2,4 %)	-1,9 % (-7,0 % do 3,1 %)
HIV-1 RNA ≥ 50 kópií/ml^f	3 %	3 %	1 %	3 %	3 %	3 %
Bez virologických údajov v období 48. alebo 144. týždňa	6 %	4 %	6 %	16 %	13 %	13 %
Vysadenie skúšaného lieku pre nežiaducu udalosť alebo úmrtie ^g	< 1 %	1 %	1 %	2 %	2 %	3 %
Vysadenie skúšaného lieku z iných dôvodov a posledná dostupná hladina HIV-1 RNA < 50 kópií/ml ^h	4 %	3 %	4 %	13 %	11 %	9 %
Chýbajúce údaje počas tohto obdobia pri užívaní skúšaného lieku	2 %	< 1 %	1 %	1 %	< 1 %	1 %
Podiel (%) pacientov s HIV-1 RNA < 50 kópií/ml podľa podskupiny						
Podľa východiskovej vírusovej záťaže						
≤ 100 000 kópií/ml	92 %	94 %	93 %	82 %	86 %	84 %
> 100 000 kópií/ml	87 %	90 %	94 %	79 %	74 %	83 %
Podľa východiskového počtu buniek CD4 ⁺						
< 200 buniek/mm ³	90 %	81 %	100 %	80 %	69 %	91 %
≥ 200 buniek/mm ³	91 %	94 %	92 %	82 %	86 %	83 %
HIV-1 RNA < 20 kópií/ml	85 %	87 %	87 %	78 %	82 %	79 %

ABC = abakavir DTG = dolutegravir 3TC = lamivudín F/TAF = emtricitabin/tenofovir-alafenamid

a Obdobie 48. týždňa bolo medzi 295. a 378. dňom (vrátane).

b Obdobie 144. týždňa bolo medzi 967. a 1 050. dňom (vrátane).

c Zhrnuté zo štúdie GS-US-380-1489 (n = 314) a štúdie GS-US-380-1490 (n = 320).

d Štúdia GS-US-380-1489.

e Štúdia GS-US-380-1490.

f Zahŕňa pacientov, ktorí mali ≥ 50 kópií/ml v období 48. alebo 144. týždňa; pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu pre nedostatočnú účinnosť alebo stratu účinnosti (n = 0); pacientov, ktorí ukončili liečbu z iných dôvodov ako je nežiaduca udalosť, úmrtie, nedostatočná účinnosť alebo strata účinnosti (B/F/TAF n = 12 a 15; ABC/DTG/3TC n = 2 a 7; DTG+F/TAF n = 3 a 6, v 48. a 144. týždni, v uvedenom poradí) a v čase ukončenia liečby mali hodnotu vírusovej záťaže ≥ 50 kópií/ml.

g Zahŕňa pacientov, ktorí ukončili liečbu z dôvodu nežiaducej udalosti alebo úmrtia kedykoľvek od 1. dňa v rámci celého obdobia, ak to viedlo k chýbajúcim virologickým údajom o liečbe počas špecifikovaného obdobia.

h Zahŕňa pacientov, ktorí ukončili liečbu z iných dôvodov ako je nežiaduca udalosť, úmrtie, nedostatočná účinnosť alebo strata účinnosti, napr. odvolanie súhlasu, nemožnosť sledovania atď.

B/F/TAF bol noninferiórny v dosahovaní hodnoty HIV-1 RNA < 50 kópií/ml v 48. aj 144. týždni v porovnaní s kombináciou abakavir/dolutegravir/lamivudín a s kombináciou dolutegravir + emtricitabín/tenofovir-alafenamid. Výsledky liečby boli medzi liečebnými skupinami podobné vo všetkých podskupinách podľa veku, pohlavia, rasy, východiskovej vírusovej záťaže, východiskového počtu buniek CD4+ a oblasti.

V štúdiách GS-US-380-1489 a GS-US-380-1490 bolo priemerné zvýšenie počtu buniek CD4+ v 144. týždni oproti východiskovému počtu 288, 317 a 289 buniek/mm³ pre skupiny B/F/TAF, abakavir/dolutegravir/lamivudín a dolutegravir + emtricitabín/tenofovir-alafenamid, v uvedenom poradí.

Vo voliteľnej 96-týždňovej otvorenej predĺženej fáze štúdií GS-US-380-1489 a GS-US-380-1490 boli dosiahnuté a zachované vysoké miery virologickej supresie.

Pacienti s HIV-1 infekciou a virologickou supresiou

V štúdií GS-US-380-1844 sa hodnotila účinnosť a bezpečnosť prechodu z kombinácie dolutegravir + abakavir/lamivudín alebo abakavir/dolutegravir/lamivudín na B/F/TAF v randomizovanej dvojito zaslepenej štúdií s dospelými pacientmi s HIV-1 infekciou a virologickou supresiou (HIV-1 RNA < 50 kópií/ml) (n = 563). Pacienti museli mať stabilnú supresiu (HIV-1 RNA < 50 kópií/ml) pri svojom východiskovom režime aspoň počas 3 mesiacov pred vstupom do štúdie. Pacienti boli na začiatku randomizovaní v pomere 1 : 1 buď na prechod na liečbu B/F/TAF (n = 282) alebo boli ďalej liečení svojim východiskovým antiretrovírusovým režimom (n = 281). Pacienti mali priemerný vek 45 rokov (rozsah od 20 do 71 rokov), 89 % boli muži, 73 % boli belosi a 22 % boli černosi. Sedemnást percent (17 %) pacientov bolo hispánskeho/latinskoamerického pôvodu. Výskyt rôznych podtypov HIV-1 bol v liečebných skupinách porovnateľný, pričom podtyp B prevažoval v oboch skupinách; 5 % boli non-B podtypy. Priemerný počet CD4+ buniek na začiatku bol 723 buniek/mm³ (rozsah od 124 do 2 444).

V štúdií GS-US-380-1878 sa hodnotila účinnosť a bezpečnosť prechodu z kombinácie abakavir/lamivudín alebo emtricitabín/tenofovir-dizoproxilfumarát (200/300 mg) plus atazanavir alebo darunavir (posilnené buď kobicistátom alebo ritonavírom) na B/F/TAF v randomizovanej, otvorenej štúdií s dospelými pacientmi s HIV-1 infekciou a virologickou supresiou (n = 577). Pacienti museli mať stabilnú supresiu pri svojom východiskovom režime aspoň počas 6 mesiacov a nesmeli byť predtým liečení žiadnym INSTI. Pacienti boli randomizovaní v pomere 1 : 1 buď na prechod na liečbu B/F/TAF (n = 290) alebo boli ďalej liečení svojim východiskovým antiretrovírusovým režimom (n = 287). Pacienti mali priemerný vek 46 rokov (rozsah od 20 do 79 rokov), 83 % boli muži, 66 % boli belosi a 26 % boli černosi. Devätnásť percent (19 %) pacientov bolo hispánskeho/latinskoamerického pôvodu. Priemerný počet CD4+ buniek na začiatku bol 663 buniek/mm³ (rozsah od 62 do 2 582). Výskyt rôznych podtypov bol v liečebných skupinách porovnateľný, pričom podtyp B prevažoval v oboch skupinách; 11 % boli non-B podtypy. Pacienti boli stratifikovaní podľa predchádzajúceho liečebného režimu. Pri skríningu užívalo 15 % pacientov abakavir/lamivudín plus atazanavir alebo darunavir (posilnené buď kobicistátom alebo ritonavírom) a 85 % pacientov užívalo emtricitabín/tenofovir-dizoproxilfumarát plus atazanavir alebo darunavir (posilnené buď kobicistátom alebo ritonavírom).

Výsledky liečby v štúdiách GS-US-380-1844 a GS-US-380-1878 do 48. týždňa sú uvedené v tabuľke 4.

Tabuľka 4: Virologické výsledky štúdií GS-US-380-1844 a GS-US-380-1878 v 48. týždni^a

	Štúdia GS-US-380-1844		Štúdia GS-US-380-1878	
	B/F/TAF (n = 282)	ABC/DTG/3TC (n = 281)	B/F/TAF (n = 290)	Východiskový režim na základe ATV alebo DRV (n = 287)
HIV-1 RNA < 50 kópií/ml	94 %	95 %	92 %	89 %
Rozdiel v liečbe (95 % IS)	-1,4 % (-5,5 % do 2,6 %)		3,2 % (-1,6 % do 8,2 %)	
HIV-1 RNA ≥ 50 kópií/ml^b	1 %	< 1 %	2 %	2 %
Rozdiel v liečbe (95 % IS)	0,7 % (-1,0 % do 2,8 %)		0,0 % (-2,5 % do 2,5 %)	
Bez virologických údajov v období 48. týždňa	5 %	5 %	6 %	9 %
Vysadenie skúšaného lieku pre nežiaducu udalosť alebo úmrtie a posledná dostupná hladina HIV-1 RNA < 50 kópií/ml	2 %	1 %	1 %	1 %
Vysadenie skúšaného lieku z iných dôvodov a posledná dostupná hladina HIV-1 RNA < 50 kópií/ml ^c	2 %	3 %	3 %	7 %
Chýbajúce údaje počas tohto obdobia pri užívaní skúšaného lieku	2 %	1 %	2 %	2 %

ABC = abakavir ATV = atazanavir DRV = darunavir DTG = dolutegravir 3TC = lamivudín

a Obdobie 48. týždňa bolo medzi 295. a 378. dňom (vrátane).

b Zahŕňa pacientov, ktorí mali ≥ 50 kópií/ml v období 48. týždňa; pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu pre nedostatočnú účinnosť alebo stratu účinnosti; pacientov, ktorí ukončili liečbu z iných dôvodov ako je nedostatočná účinnosť alebo strata účinnosti a v čase ukončenia liečby mali hodnotu vírusovej záťaže ≥ 50 kópií/ml.

c Zahŕňa pacientov, ktorí ukončili liečbu z iných dôvodov ako je nežiaduca udalosť, úmrtie, nedostatočná účinnosť alebo strata účinnosti, napr. odvolanie súhlasu, nemožnosť sledovania atď.

B/F/TAF bol noninferiórny ku kontrolnému režimu v oboch štúdiách. Výsledky liečby medzi liečebnými skupinami boli podobné vo všetkých podskupinách podľa veku, pohlavia, rasy a oblasti.

V štúdií GS-US-380-1844 bola priemerná zmena počtu buniek CD4⁺ v 48. týždni oproti východiskovému počtu -31 buniek/mm³ u pacientov, ktorí prešli na B/F/TAF, a 4 bunky/mm³ u pacientov, ktorí naďalej užívali abakavir/dolutegravir/lamivudín. V štúdií GS-US-380-1878 bola priemerná zmena počtu buniek CD4⁺ v 48. týždni oproti východiskovému počtu 25 buniek/mm³ u pacientov, ktorí prešli na B/F/TAF, a 0 buniek/mm³ u pacientov, ktorí boli naďalej liečení svojim východiskovým režimom.

Pacienti súbežne infikovaní vírusmi HIV a HBV

Počet pacientov súbežne infikovaných vírusmi HIV a HBV liečených B/F/TAF je obmedzený. V štúdií GS-US-380-1490 bolo 8 pacientov so súbežnou infekciou HIV/HBV vo východiskovom bode randomizovaných na liečbu B/F/TAF. V 48. týždni malo 7 pacientov supresiu HBV (HBV DNA < 29 IU/ml) a hodnotu HIV-1 RNA < 50 kópií/ml. U jedného pacienta chýbali údaje o HBV DNA v 48. týždni. V 144. týždni mali 5 pacienti supresiu HBV a hodnotu HIV-1 RNA < 50 kópií/ml. U troch pacientov chýbali v 144. týždni údaje o hodnotách HBV DNA (u 1 pacienta chýbali údaje zo sledovania zo 48. týždňa, u 1 pacienta chýbali údaje zo sledovania po 72. týždni a u 1 pacienta chýbali údaje zo sledovania po 120. týždni).

V štúdií GS-US-380-1878 si v 48. týždni 100 % (8 z 8) pacientov v liečebnej skupine s B/F/TAF, ktorí boli súbežne infikovaní vírusmi HIV/HBV vo východiskovom bode, udržali hodnoty HBV DNA < 29 IU/ml (chýbajúce = vylúčené z analýzy) a HIV RNA < 50 kópií/ml.

Gravidita

V nezaslepenej klinickej štúdií GS-US-380-5310 sa hodnotili farmakokinetika, účinnosť a bezpečnosť B/F/TAF podávaných jedenkrát denne u gravidných dospelých žien s virologickou supresiou, infikovaných vírusom HIV-1, od druhého alebo tretieho trimestra do obdobia po pôrode (n = 33).

U všetkých 32 dospelých účastníkov, ktoré dokončili štúdiu, sa zachovala virologická supresia počas gravidity, pri pôrode a až do 18. týždňa po pôrode. Medián (Q1, Q3) počtu buniek CD4+ vo východiskovom stave bol 558 (409, 720) buniek/ μ l a medián (Q1, Q3) zmeny počtu buniek CD4+ od východiskového stavu do 12. týždňa po pôrode bol 159 (27, 296) buniek/ μ l. Všetkých 29 zúčastnených novorodencov malo negatívny/nedetegovateľný výsledok PCR pre HIV-1 pri pôrode a/alebo vo veku 4 až 8 týždňov.

Pediatrická populácia

V štúdií GS-US-380-1474 sa hodnotila farmakokinetika, bezpečnosť a účinnosť B/F/TAF u detí a dospievajúcich s virologickou supresiou s HIV infekciou vo veku od 12 do < 18 rokov (≥ 35 kg) (n = 50), vo veku od 6 do < 12 rokov (≥ 25 kg) (n = 50) a vo veku ≥ 2 roky (≥ 14 až < 25 kg) (n = 22).

1. skupina: dospievajúci s virologickou supresiou (n = 50; 12 až < 18 rokov; ≥ 35 kg)
Pacienti v 1. skupine mali priemerný vek 14 rokov (rozsah: 12 až 17) a priemernú východiskovú hmotnosť 51,7 kg (rozsah: 35 až 123), 64 % boli ženy, 27 % boli Ázijci a 65 % boli černosi. Stredná hodnota počtu buniek CD4+ vo východiskovom bode bola 750 buniek/ mm^3 (rozsah: 337 až 1 207) a stredná hodnota CD4+% bola 33 % (rozsah: 19 % až 45 %).

Po prechode na B/F/TAF ostalo v 48. týždni 98 % (49/50) pacientov v 1. skupine suprimovaných (HIV-1 RNA < 50 kópií/ml). Priemerná zmena počtu buniek CD4+ v 48. týždni oproti východiskovému počtu bola -22 buniek/ mm^3 . Dvaja z 50 účastníkov spĺňali kritériá na zaradenie do populačnej analýzy rezistencie do 48. týždňa. Do 48. týždňa sa nezistila vznikajúca rezistencia na B/F/TAF.

2. skupina: deti s virologickou supresiou (n = 50; 6 až < 12 rokov; ≥ 25 kg)
Pacienti v 2. skupine mali priemerný vek 10 rokov (rozsah: 6 až 11) a priemernú východiskovú hmotnosť 31,9 kg (rozsah: 25 až 69), 54 % boli ženy, 22 % boli Ázijci a 72 % boli černosi. Stredná hodnota počtu buniek CD4+ vo východiskovom bode bola 898 buniek/ mm^3 (rozsah 390 až 1 991) a stredná hodnota CD4+% vo východiskovom bode bola 37 % (rozsah: 19 % až 53 %).

Po prechode na B/F/TAF ostalo v 48. týždni 98 % (49/50) pacientov v 2. skupine suprimovaných (HIV-1 RNA < 50 kópií/ml). Priemerná zmena počtu buniek CD4+ v 48. týždni oproti východiskovému počtu bola -40 buniek/ mm^3 . Na analýzu rezistencie do 48. týždňa nebol vhodný žiaden pacient.

3. skupina: deti s virologickou supresiou (n = 22; ≥ 2 roky; ≥ 14 kg až < 25 kg)
Pacienti v 3. skupine mali priemerný vek 5 rokov (rozsah: 3 až 9) a priemernú východiskovú hmotnosť 18,8 kg (rozsah: 14 až 24), 50 % boli ženy, 23 % boli Ázijci a 73 % boli černosi. Stredná hodnota počtu buniek CD4+ vo východiskovom bode bola 962 buniek/ mm^3 (rozsah 365 až 1 986) a stredná hodnota CD4+% vo východiskovom bode bola 32 % (rozsah: 24 % až 46 %).

Po prechode na B/F/TAF ostalo v 24. týždni 91 % (20/22) pacientov v 3. skupine suprimovaných (HIV-1 RNA < 50 kópií/ml). Priemerná zmena oproti východiskovému počtu buniek CD4+ v 24. týždni bola -126 buniek/ mm^3 a priemerná zmena CD4+% od východiskového bodu do 24. týždňa bola 0,2 % (rozsah -7,7 % až 7,5 %). Na analýzu rezistencie do 24. týždňa nebol vhodný žiaden pacient.

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Biktarvy v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie pri liečbe infekcie ľudským vírusom HIV-1 (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Biktegravir sa absorbuje po perorálnom podaní a maximálne plazmatické koncentrácie sa dosiahnu 2 až 4 hodiny po podaní B/F/TAF. V porovnaní so stavom nalačno viedlo podanie B/F/TAF s jedlom so stredným obsahom tuku (~600 kcal, 27 % tuku) alebo s jedlom s vysokým obsahom tuku (~800 kcal, 50 % tuku) k zvýšeniu AUC (24 %) biktegraviru. Táto malá zmena sa nepovažuje za klinicky významnú a B/F/TAF sa môže podávať s jedlom alebo bez jedla.

Po perorálnom podaní B/F/TAF s jedlom alebo bez jedla dospelým pacientom infikovaným vírusom HIV-1 boli priemerné farmakokinetické parametre po podaní viacerých dávok biktegraviru (CV %) $C_{\max} = 6,15 \mu\text{g/ml}$ (22,9 %), $\text{AUC}_{\tau} = 102 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (26,9 %) a $C_{\text{trough}} = 2,61 \mu\text{g/ml}$ (35,2 %).

Emtricitabín sa po perorálnom podaní rýchlo a rozsiahle absorbuje s maximálnymi plazmatickými koncentráciami dosahovanými 1,5 až 2 hodiny po podaní B/F/TAF. Priemerná absolútna biologická dostupnosť emtricitabínu z 200 mg tvrdých kapsúl bola 93 %. Systémová expozícia emtricitabínu nebola pri podávaní emtricitabínu s jedlom ovplyvnená a B/F/TAF sa môže podávať s jedlom alebo bez jedla.

Po perorálnom podaní B/F/TAF s jedlom alebo bez jedla dospelým pacientom infikovaným vírusom HIV-1 boli priemerné farmakokinetické parametre po podaní viacerých dávok (CV%) emtricitabínu $C_{\max} = 2,13 \mu\text{g/ml}$ (34,7 %), $\text{AUC}_{\tau} = 12,3 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (29, 2 %) a $C_{\text{trough}} = 0,096 \mu\text{g/ml}$ (37,4 %).

Tenofovir-alafenamid sa po perorálnom podaní rýchlo absorbuje s maximálnymi plazmatickými koncentráciami dosahovanými 0,5 až 2 hodiny po podaní B/F/TAF. V porovnaní so stavom nalačno podanie tenofovir-alafenamidu s jedlom so stredným obsahom tuku (~600 kcal, 27 % tuku) a s jedlom s vysokým obsahom tuku (~800 kcal, 50 % tuku) viedlo k zvýšeniu AUC_{last} o 48 % a 63 %, v uvedenom poradí. Tieto malé zmeny sa nepovažujú za klinicky významné a B/F/TAF sa môže podávať s jedlom alebo bez jedla.

Po perorálnom podaní B/F/TAF s jedlom alebo bez jedla dospelým pacientom infikovaným vírusom HIV-1 boli priemerné farmakokinetické parametre po podaní viacerých dávok (CV %) tenofovir-alafenamidu $C_{\max} = 0,121 \mu\text{g/ml}$ (15,4 %) a $\text{AUC}_{\tau} = 0,142 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (17,3 %).

Distribúcia

In vitro väzba biktegraviru na ľudské plazmatické proteíny bola > 99 % (voľná frakcia ~0,25 %). *In vitro* pomer koncentrácie biktegraviru v ľudskej krvi k plazme bol 0,64.

In vitro väzba emtricitabínu na ľudské plazmatické proteíny bola < 4 % a nebola závislá od koncentrácie v rozmedzí 0,02 až 200 $\mu\text{g/ml}$. Pri maximálnej plazmatickej koncentrácii bol priemerný pomer koncentrácie emtricitabínu v plazme ku krvi ~1,0 a priemerný pomer koncentrácie emtricitabínu v spermiách k plazme bol ~4,0.

In vitro väzba tenofoviru na ľudské plazmatické proteíny je < 0,7 % a nie je závislá od koncentrácie v rozmedzí 0,01 do 25 $\mu\text{g/ml}$. Väzba tenofovir-alafenamidu na ľudské plazmatické proteíny *ex vivo* vo vzorkách odobraných počas klinických štúdií bola približne 80 %.

Biotransformácia

Metabolizmus je hlavnou dráhou klírensu biktegraviru u ľudí. V štúdiách fenotypov *in vitro* sa preukázalo, že biktegravir sa metabolizuje najmä prostredníctvom CYP3A a UGT1A1. Po podaní jednorazovej perorálnej dávky [^{14}C]-biktegraviru obsahovalo približne 60 % tejto dávky získanej zo stolice nezmenenú pôvodnú zlúčeninu, konjugát cysteínu s defluórhydroxy-BIC a iné menej významné oxidačné metabolity. Tridsaťpäť percent dávky sa získalo z moču a pozostávalo najmä z

glukuronidu biktegraviru a iných menej významných oxidačných metabolitov a ich konjugátov II. fázy. Renálny klírens nezmenenej pôvodnej zlúčeniny bol minimálny.

Po podaní [¹⁴C]-emtricitabínu sa kompletná dávka emtricitabínu získala v moči (približne 86 %) a stolici (približne 14 %). Trinásť percent dávky sa získalo v moči vo forme troch predpokladaných metabolitov. Biotransformácia emtricitabínu zahŕňa oxidáciu tiolovej skupiny za vytvorenia 3'-sulfoxidových diastereomérov (približne 9 % dávky) a konjugáciu s kyselinou glukurónovou za vytvorenia 2'-O-glukuronidu (približne 4 % dávky). Neboli identifikované žiadne iné metabolity.

Metabolizmus je hlavnou dráhou eliminácie tenofovir-alafenamidu u ľudí a predstavuje > 80 % perorálnej dávky. *In vitro* štúdie preukázali, že tenofovir-alafenamid sa metabolizuje na tenofovir (hlavný metabolit) prostredníctvom katepsínu A v PBMC (vrátane lymfocytov a iných cieľových buniek HIV) a makrofágoch a prostredníctvom karboxylesterázy-1 v hepatocytoch. *In vivo* sa tenofovir-alafenamid hydrolyzuje v bunkách na tenofovir (hlavný metabolit), ktorý sa fosforyluje na aktívny metabolit tenofovirdifosfát. V klinických štúdiách u ľudí viedla perorálna dávka 25 mg tenofovir-alafenamidu k > 4-násobne vyššej koncentrácii tenofovirdifosfátu v PBMC a > 90 % nižšej koncentrácii tenofoviru v plazme v porovnaní s perorálnou dávkou 245 mg tenofovir-dizoproxilu.

Eliminácia

Biktegravir sa vylučuje najmä metabolizmom v pečeni. Renálna exkrécia nezmeneného biktegraviru predstavuje menej významnú dráhu (~1 % dávky). Plazmatický polčas biktegraviru bol 17,3 hodiny.

Emtricitabín sa vylučuje najmä obličkami glomerulárnou filtráciou aj aktívnou tubulárnou sekréciou. Plazmatický polčas emtricitabínu bol približne 10 hodín.

Tenofovir-alafenamid sa eliminuje po metabolizovaní na tenofovir. Tenofovir-alafenamid a tenofovir majú strednú hodnotu plazmatického polčasu 0,51 a 32,37 hodiny, v uvedenom poradí. Tenofovir sa eliminuje obličkami prostredníctvom glomerulárnej filtrácie aj aktívnej tubulárnej sekrécie. Renálna exkrécia nezmeneného tenofovir-alafenamidu predstavuje menej významnú dráhu, pričom v moči sa eliminuje menej než 1 % dávky.

Linearita

Farmakokinetika biktegraviru po podaní viacerých dávok je úmerná dávke v dávkovom rozsahu od 25 do 100 mg. Farmakokinetika emtricitabínu po podaní viacerých dávok je úmerná dávke v dávkovom rozsahu od 25 do 200 mg. Expozície tenofovir-alafenamidu sú úmerné dávke v dávkovom rozsahu od 8 mg do 125 mg.

Iné špeciálne populácie

Porucha funkcie pečene

U osôb so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa nepozorovali klinicky významné zmeny vo farmakokinetike biktegraviru. Farmakokinetika emtricitabínu sa neskúmala u osôb s poruchou funkcie pečene; emtricitabín sa však významne nemetabolizuje pečňovými enzýmami a preto by mal byť vplyv poruchy funkcie pečene obmedzený. U pacientov s ľahkou, stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene sa nepozorovali klinicky významné zmeny vo farmakokinetike tenofovir-alafenamidu alebo jeho metabolitu tenofoviru.

Porucha funkcie obličiek:

Ťažká porucha funkcie obličiek (odhadovaný klírens kreatinínu ≥ 15 a < 30 ml/min)

Medzi zdravými osobami a osobami s ťažkou poruchou funkcie obličiek (odhadovaný CrCl ≥ 15 ml/min a < 30 ml/min) v štúdiách fázy 1 sa nepozorovali klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike biktegraviru, tenofovir-alafenamidu ani tenofoviru. V samostatnej štúdii fázy 1 so samotným emtricitabínom bola priemerná systémová expozícia emtricitabínu vyššia u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (CrCl < 30 ml/min) (33,7 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) než u osôb s normálnou

funkciou obličiek (11,8 µg•h/ml). Bezpečnosť Biktarvy nebola stanovená u osôb s odhadovaným klírensom kreatinínu ≥ 15 ml/min a < 30 ml/min.

Ochorenie obličiek v konečnom štádiu (odhadovaný klírens kreatinínu < 15 ml/min)

Expozície emtricitabínu a tenofoviru u 12 pacientov s ochorením obličiek v konečnom štádiu (odhadovaný CrCl < 15 ml/min) na chronickej hemodialýze, ktorí dostávali emtricitabín + tenofovir-alafenamid v kombinácii s elvitegravírom + kobicistátom vo forme tablety s pevnou kombináciou dávok v štúdiu GS-US-292-1825, boli výrazne vyššie ako u pacientov s normálnou funkciou obličiek. U pacientov s ochorením obličiek v konečnom štádiu na chronickej hemodialýze sa v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek nepozorovali žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike tenofovir-alafenamidu. V predĺženej fáze štúdie GS-US-292-1825 sa u pacientov s ochorením obličiek v konečnom štádiu, ktorí dostávali Biktarvy, pozorovala nižšia hodnota C_{trough} biktegraviru v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek, ale tento rozdiel sa nepovažoval za klinicky významný. V tejto štúdiu neboli zistené žiadne ďalšie nežiaduce reakcie u pacientov s ochorením obličiek v konečnom štádiu na chronickej hemodialýze (pozri časť 4.8).

Nie sú k dispozícii žiadne farmakokinetické údaje o biktegravíre, emtricitabíne alebo tenofovir-alafenamidu u pacientov s ochorením obličiek v konečnom štádiu (odhadovaný CrCl < 15 ml/min), ktorí nie sú na chronickej hemodialýze. Bezpečnosť Biktarvy nebola u týchto pacientov stanovená.

Vek, pohlavie a rasa

Farmakokinetika biktegraviru, emtricitabínu a tenofoviru nebola úplne vyhodnotená u starších pacientov (≥ 65 rokov). Podľa populačnej analýzy, pri ktorej sa použili súhrnné farmakokinetické údaje zo štúdií s dospelými pacientmi, sa nezistili klinicky významné rozdiely v dôsledku veku, pohlavia alebo rasy v expozícii biktegraviru, emtricitabínu alebo tenofovir-alafenamidu.

Pediatrická populácia

Priemerná hodnota C_{max} biktegraviru a expozície emtricitabínu a tenofovir-alafenamidu (AUC a/alebo C_{max}) dosiahnuté u 50 detí vo veku 6 až < 12 rokov (≥ 25 kg), ktoré dostávali dávku 50 mg/200 mg/25 mg B/F/TAF, a u 22 detí vo veku ≥ 2 roky (≥ 14 až < 25 kg), ktoré dostávali dávku 30 mg/120 mg/15 mg B/F/TAF v štúdiu GS-US-380-1474, boli vo všeobecnosti vyššie ako expozície u dospelých. Expozície biktegraviru, emtricitabínu, tenofovir-alafenamidu a tenofoviru u detí, dospievajúcich a dospelých sú uvedené v tabuľke 5.

Tabuľka 5: Expozície biktegraviru, emtricitabínu, tenofovir-alafenamidu a tenofoviru u detí, dospievajúcich a dospelých

	Deti vo veku ≥ 2 roky ≥ 14 až < 25 kg ^a	Deti vo veku 6 až < 12 rokov ≥ 25 kg ^a	Dospievajúci vo veku 12 až < 18 rokov ≥ 35 kg ^a	Dospelí ^b
	B/F/TAF (30 mg/120 mg/15 mg)	B/F/TAF (50 mg/200 mg/25 mg)		
	n = 12	n = 25	n = 24	n = 77
BIC				
AUC_{tau} (ng•h/ml)	108 364,5 (22,9)	121 034,2 (36,4)	109 668,1 (30,6)	94 227,1 (34,7)
C_{max} (ng/ml)	10 040,0 (19,9)	10 988,8 (28,3)	8 087,1 (29,9)	6 801,6 (30,1)
C_{tau} (ng/ml)	1 924,5 (78,3) ^c	2 366,6 (78,8) ^d	2 327,4 (48,6)	2 256,7 (47,3) ^g
FTC				
AUC_{tau} (ng•h/ml)	14 991,2 (21,9)	17 565,1 (36,9)	13 579,1 (21,7)	12 293,6 (29,2)
C_{max} (ng/ml)	3 849,2 (34,7)	3 888,4 (31,0)	2 689,2 (34,0)	2 127,0 (34,7)
C_{tau} (ng/ml)	210,3 (242,9) ^c	226,7 (322,8) ^d	64,4 (25,0)	96,0 (37,4) ^h

TAF				
AUC _{tau} (ng•h/ml)	305,4 (42,6)	434,5 (94,9) ^e	347,9 (113,2) ^f	229,3 (63,0)
C _{max} (ng/ml)	413,8 (31,0)	581,8 (99,9) ^d	333,9 (110,6)	276,5 (62,4)
C _{tau} (ng/ml)	–	–	–	–
TFV				
AUC _{tau} (ng•h/ml)	326,6 (23,8)	427,7 (28,5)	333,5 (31,5)	292,6 (27,4) ⁱ
C _{max} (ng/ml)	21,9 (29,2)	35,5 (89,0)	24,0 (64,2)	15,2 (26,1) ⁱ
C _{tau} (ng/ml)	10,3 (30,5) ^c	14,0 (30,2) ^d	11,1 (32,4)	10,6 (28,5) ⁱ

BIC = biktegravir; FTC = emtricitabín; TAF = tenofovir-alafenamidfumarát; TFV = tenofovir

– = nevzťahuje sa; %CV = percentuálny variačný koeficient

Údaje sú uvedené ako priemer (%CV).

a Intenzívne farmakokinetické údaje zo štúdie GS-US-380-1474

b Intenzívne farmakokinetické údaje zo štúdií GS-US-380-1489, GS-US-380-1490, GS-US-380-1844, GS-US-380-1878 pre farmakokinetické expozície BIC, FTC a TAF a údaje populačnej farmakokinetiky zo štúdií GS-US-292-0104 a GS-US-292-0111 pre farmakokinetické expozície TFV

c n = 11

d n = 24

e n = 22

f n = 23

g n = 75

h n = 74

i n = 841

Gravidita

Expozície biktegraviru, emtricitabínu alebo tenofovir-alafenamidu v plazme boli nižšie počas gravidity v porovnaní s obdobím po pôrode, pričom expozície po pôrode boli vo všeobecnosti vyššie ako u dospelých žien, ktoré neboli gravidné (tabuľka 6). Expozície boli vo všeobecnosti podobné medzi druhým a tretím trimestrom gravidity a boli tiež vo všeobecnosti podobné medzi 6. a 12. týždňom po pôrode. Vzhľadom na vzťah expozície a odpovede v prípade biktegraviru, emtricitabínu a tenofovir-alafenamidu sa zmeny v expozícii počas gravidity nepovažujú za klinicky významné, u gravidných pacientok sa však odporúčajú špecifické úpravy dávkovania súbežne podávaných perorálnych liekov alebo výživových doplnkov obsahujúcich polyvalentné kationy (pozri časť 4.5).

Tabuľka 6: FK parametre biktegraviru, emtricitabínu a tenofovir-alafenamidu v rovnovážnom stave u gravidných žien infikovaných vírusom HIV s virologickou supresiou v tret'om trimestri a 12. týždni po pôrode v porovnaní s historickými údajmi u dospelých žien s HIV-1, ktoré neboli gravidné

Parameter Priemer (% CV)	Tretí trimester (N = 30)	12. týždeň po pôrode (N = 32)	Dospelé ženy s HIV-1, ktoré neboli gravidné
Biktegravir			
C _{max} (µg/ml)	5,37 (25,9)	11,0 (24,9)	6,15 (22,9) ^b
AUC _{tau} (µg•h/ml)	60,2 (29,1)	148 (28,5)	102 (26,9) ^b
Neviazaná AUC _{tau} ^a (µg•h/ml)	0,219 (33,9)	0,374 (32,2)	–
C _{trough} (µg/ml)	1,07 (41,7)	3,64 (34,1)	2,61 (35,2) ^b

Emtricitabín			
C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	2,59 (26,5)	3,36 (26,9)	2,13 (34,7) ^c
AUC_{tau} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	10,4 (20,3)	15,3 (21,9)	12,3 (29,2) ^c
C_{trough} ($\mu\text{g/ml}$)	0,05 (27,2)	0,08 (33,7)	0,096 (37,4) ^c
Tenofovir-alafenamid			
C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	0,27 (42,1)	0,49 (52,5)	0,121 (15,4) ^d
AUC_{tau} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	0,21 (45,0)	0,30 (31,8)	0,142 (17,3) ^d
Neviazaná AUC_{tau}^a ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	0,016 (28,4)	0,017 (23,4)	–

CV = variačný koeficient; – = nevzťahuje sa

a Vypočítané s použitím korekcie individuálnych odhadov AUC_{tau} pomocou % neviazanej frakcie.

b Z populačnej FK analýzy v štúdiách 1489, 1490, 1844 a 1878; N = 1 193.

c Z intenzívnej FK analýzy v štúdiách 1489, 1490, 1844 a 1878; N = 77.

d Z populačnej FK analýzy v štúdiách 1489 a 1490; N = 486.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Biktegravir nebol v konvenčných testoch genotoxicity mutagénny ani klastogénny.

Biktegravir nebol karcinogénny v 6-mesačnej štúdii na transgénnych myšiach rasH2 (v dávkach do 100 mg/kg/deň u samcov a 300 mg/kg/deň u samíc, ktoré viedli k expozíciám približne 15- a 23-násobne vyšším u samcov a samíc, v uvedenom poradí, než je expozícia u ľudí v odporúčanej dávke pre ľudí), ani v 2-ročnej štúdii na potkanoch (v dávkach až do 300 mg/kg/deň, ktoré viedli k expozíciám približne 31-násobne vyšším než je expozícia u ľudí).

Štúdie biktegraviru na opiciach odhalili, že pečeň je hlavným cieľovým orgánom toxicity. Hepatobiliárna toxicita bola opísaná v 39-týždňovej štúdii, v ktorej sa podávala dávka 1 000 mg/kg/deň, ktorá viedla k expozíciám približne 16-násobne vyšším než je expozícia u ľudí v odporúčanej dávke pre ľudí, a po 4-týždňovom období zotavovania bola čiastočne zvrtná.

V štúdiách s biktegravirom na zvieratách sa nepreukázal žiadny dôkaz teratogenity ani účinok na reprodukčnú funkciu. U potomstva samíc potkanov a králikov, ktoré boli počas gravidity liečené biktegravirom, sa nepozorovali toxikologicky významné účinky na parametre vývinu.

Predklinické údaje o emtricitabíne získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu a reprodukčnej toxicity a vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Emtricitabín preukázal nízky karcinogénny potenciál u myši a potkanov.

Predklinické štúdie tenofovir-alafenamidu u potkanov a psov odhalili, že primárnymi cieľovými orgánmi toxicity sú kosti a obličky. Toxicita pre kosti sa pozorovala ako znížená minerálna hustota kostí u potkanov a psov pri expozíciách tenofoviru najmenej štyridsaťtrikrát vyšších než sú expozície očakávané po podaní B/F/TAF. Minimálna infiltrácia histiocytoz bola prítomná v oku u psov pri expozíciách tenofovir-alafenamidu a tenofoviru približne 14- a 43-násobne vyšších, v uvedenom poradí, než sú expozície očakávané po podaní B/F/TAF.

V konvenčných testoch genotoxicity nebol tenofovir-alafenamid mutagénny ani klastogénny.

Keďže u potkanov a myši dochádza k nižšej expozícii tenofoviru po podaní tenofovir-alafenamidu než po podaní tenofovir-dizoproxil, štúdie karcinogenity a peri-postnatálna štúdia u potkanov sa vykonali iba s tenofovir-dizoproxilom. Na základe obvyklých štúdií karcinogénneho potenciálu a reprodukčnej toxicity a vývinu sa neodhalilo žiadne osobitné riziko pre ľudí. Štúdie reprodukčnej toxicity na potkanoch a králikoch nepreukázali žiadne účinky na párenie, fertilitu, graviditu ani fetálne parametre.

V štúdií peri-postnatálnej toxicity však tenofovir-dizoproxil v dávkach toxických pre matku znížil index životaschopnosti a telesnú hmotnosť mláďat.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

Mikrokryštalická celulóza (E460)

Sodná soľ kroskarmelózy (E468)

Stearát horečnatý (E470b)

Filmový obal

Polyvinylalkohol (E203)

Oxid titaničitý (E171)

Makrogol (E1521)

Mastenec (E553b)

Červený oxid železitý (E172)

Čierny oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Fľaša

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou. Fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú. Nepoužívajte, ak je prvok proti manipulácii na otvore fľaše zlomený alebo chýba.

Blistér

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou. Nepoužívajte, ak je fólia nad blistrom poškodená alebo prepichnutá.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

K dispozícii sú nasledovné možnosti balenia:

Fľaša

Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg a 50 mg/200 mg/25 mg tablety sú balené v bielej fľaši z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) s polypropylénovým závitom, detským bezpečnostným uzáverom a vložkou z indukčne aktivovanej hliníkovej fólie obsahujúcej 30 filmom obalených tabliet. Každá fľaša obsahuje silikagelové vysúšadlo a polyesterovú vatú.

- Vonkajšia škatuľa obsahujúca 1 fľašu s 30 filmom obalenými tabletami
- Vonkajšia škatuľa obsahujúca 90 (3 fľaše po 30) filmom obalených tabliet.

Blistér

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg blistrové balenia pozostávajúce z polyvinylchloridového/polyetylénového/ polychlórt trifluóretylénového (PVC/PE/PCTFE) filmu zaliateho krycím materiálom z hliníkovej fólie, vybavené vysúšadlom s molekulárnym sítom v každej dutine blistra.

- Vonkajšia škatuľa obsahujúca 30 filmom obalených tabliet (4 blistrové balenia obsahujúce 7 filmom obalených tabliet a 1 blistrové balenie obsahujúce 2 filmom obalené tablety).
- Vonkajšia škatuľa obsahujúca 90 (3 blistrové balenia po 30) filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 21. jún 2018

Dátum posledného predĺženia registrácie: 10. január 2023

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ
(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE

OZNAČENIE FIAŠE A ŠKATULI

1. NÁZOV LIEKU

Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg filmom obalené tablety
biktegravir/emtricitabín/tenofovir-alafenamid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje sodnú soľ biktegraviru zodpovedajúcu 30 mg biktegraviru, 120 mg emtricitabínu a tenofovir-alafenamidfumarát zodpovedajúci 15 mg tenofovir-alafenamidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 filmom obalených tabliet

90 (3 fľaše po 30) filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou. **Fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú.**

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/18/1289/005 30 filmom obalených tabliet
EU/1/18/1289/006 90 (3 fľaše po 30) filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg [Len na vonkajšom obale]

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom. [Len na vonkajšom obale]

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC {číslo}
SN {číslo}
NN {číslo}

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE

OZNAČENIE FLAŠE A ŠKATULE

1. NÁZOV LIEKU

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg filmom obalené tablety
biktegravir/emtricitabín/tenofovir-alafenamid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje sodnú soľ biktegraviru zodpovedajúcu 50 mg biktegraviru, 200 mg emtricitabínu a tenofovir-alafenamidfumarát zodpovedajúci 25 mg tenofovir-alafenamidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 filmom obalených tabliet

90 (3 fľaše po 30) filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou. **Fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú.**

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/18/1289/001 30 filmom obalených tabliet
EU/1/18/1289/002 90 (3 fľaše po 30) filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg [Len na vonkajšom obale]

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom. [Len na vonkajšom obale]

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC {číslo}
SN {číslo}
NN {číslo}
[Len na vonkajšom obale]

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA BLISTROVÉHO BALENIA

1. NÁZOV LIEKU

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg filmom obalené tablety
biktegravir/emtricitabín/tenofovir-alafenamid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje sodnú soľ biktegraviru zodpovedajúcu 50 mg biktegraviru, 200 mg emtricitabínu a tenofovir-alafenamidfumarát zodpovedajúci 25 mg tenofovir-alafenamidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/18/1289/003 30 filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Biktarvy [Len na vonkajšom obale]

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC {číslo}
SN {číslo}
NN {číslo}

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA BLISTROVÉHO VIACNÁSOBNÉHO BALENIA (VRÁTANE BLUE BOXU)

1. NÁZOV LIEKU

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg filmom obalené tablety
biktegravir/emtricitabín/tenofovir-alafenamid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje sodnú soľ biktegraviru zodpovedajúcu 50 mg biktegraviru, 200 mg emtricitabínu a tenofovir-alafenamidfumarát zodpovedajúci 25 mg tenofovir-alafenamidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Viacnásobné balenie: 90 (3 blistrové balenia po 30) filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/18/1289/004 90 (3 blistrové balenia po 30) filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Biktarvy [Len na vonkajšom obale]

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC {číslo}
SN {číslo}
NN {číslo}

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VNÚTORNÁ ŠKATUĽA BLISTROVÉHO VIACNÁSOBNÉHO BALENIA (BEZ BLUE BOXU)

1. NÁZOV LIEKU

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg filmom obalené tablety
biktegravir/emtricitabín/tenofovir-alafenamid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje sodnú soľ biktegraviru zodpovedajúcu 50 mg biktegraviru, 200 mg emtricitabínu a tenofovir-alafenamidfumarát zodpovedajúci 25 mg tenofovir-alafenamidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 filmom obalených tabliet. Súčasť viacnásobného balenia. Nepredáva sa samostatne.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/18/1289/004 90 (3 blistrové balenia po 30) filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Biktarvy [Len na vonkajšom obale]

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER (7-tabletové blisterové balenie)

1. NÁZOV LIEKU

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg tablety
biktegravir/emtricitabín/tenofovir-alafenamid

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Gilead Sciences Ireland UC

3. DÁTUM EXPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. INÉ

Po
Ut
St
Št
Pi
So
Ne

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER (2-tabletové blistrové balenie)

1. NÁZOV LIEKU

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg tablety
biktegravir/emtricitabín/tenofovir-alafenamid

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Gilead Sciences Ireland UC

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. INÉ

Deň Vložiť prázdnu čiaru na doplnenie dátumu.
Deň Vložiť prázdnu čiaru na doplnenie dátumu.

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg filmom obalené tablety biktegravir/emtricitabín/tenofovir-alafenamid

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

Ak bol Biktarvy predpísaný vášmu dieťaťu, upozorňujeme, že všetky informácie v tejto písomnej informácii sa týkajú vášho dieťaťa (v tomto prípade čítajte „vaše dieťa“ namiesto „vy“).

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Biktarvy a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Biktarvy
3. Ako užívať Biktarvy
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Biktarvy
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Biktarvy a na čo sa používa

Biktarvy obsahuje tri liečivá:

- **biktegravir**, antiretrovírusový liek známy ako inhibítor prenosu reťazcov integrázou (INSTI)
- **emtricitabín**, antiretrovírusový liek typu známeho ako nukleozidový inhibítor reverznej transkriptázy (NRTI)
- **tenofovir-alafenamid**, antiretrovírusový liek typu známeho ako nukleotidový inhibítor reverznej transkriptázy (NtRTI)

Biktarvy je jedna tableta na liečbu infekcie vyvolanej vírusom ľudskej imunitnej nedostatočnosti typu 1 (HIV-1) u dospelých, dospievajúcich a detí vo veku 2 rokov a starších s hmotnosťou najmenej 14 kg.

Biktarvy znižuje množstvo HIV vo vašom tele. To zlepši váš imunitný systém a zníži riziko vzniku ochorení súvisiacich s infekciou HIV.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Biktarvy

Neužívajte Biktarvy

- **ak ste alergický na biktegravir, emtricitabín, tenofovir-alafenamid alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).**

- **Ak v súčasnosti užívate ktorýkoľvek z nasledovných liekov:**
 - **rifampicín** používaný na liečbu niektorých bakteriálnych infekcií ako je tuberkulóza
 - **ľubovník bodkovaný** (*Hypericum perforatum*), rastlinný liek používaný na depresiu a úzkosť alebo prípravky, ktoré ho obsahujú.

→ Ak sa vás týka čokoľvek z uvedeného, **neužívajte Biktarvy a okamžite to povedzte svojmu lekárovi.**

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Biktarvy, obráťte sa na svojho lekára:

- **Ak máte problémy s pečeňou alebo ak ste v minulosti mali ochorenie pečene vrátane hepatitídy (zápalu pečene).** U pacientov s ochorením pečene vrátane chronickej hepatitídy B alebo C liečených antiretrovírusovými liekmi existuje zvýšené riziko závažných a potenciálne smrteľných pečenných komplikácií. Ak máte infekciu hepatitídy B, váš lekár dôkladne zváži liečebný režim, ktorý je pre vás najlepší.
- **Ak máte infekciu hepatitídy B.** Problémy s pečeňou sa môžu zhoršiť, ak prestanete užívať Biktarvy.
→ Ak máte infekciu hepatitídy B, neprestaňte užívať Biktarvy. Poradte sa najprv so svojim lekárom. Viac informácií je uvedených v časti 3, *Neprestaňte užívať Biktarvy.*
- **Ak ste mali ochorenie obličiek alebo ak vyšetrenia preukázali problémy s vašimi obličkami.** Pri začatí liečby liekom Biktarvy a počas nej vám lekár môže nariadiť krvné testy na sledovanie funkcie vašich obličiek.

Počas užívania Biktarvy

Po začatí užívania Biktarvy sledujte:

- **prejavy zápalu alebo infekcie**
- **bolesť a stuhnutosť kĺbov alebo problémy s kosťami**

→ **Ak spozorujete akýkoľvek z týchto príznakov, okamžite to povedzte svojmu lekárovi.** Viac informácií je uvedených v časti 4, *Možné vedľajšie účinky.*

Existuje možnosť, že sa u vás pri dlhodobom užívaní Biktarvy vyskytnú problémy s obličkami (pozri časť *Upozornenia a opatrenia*).

Tento liek nelieči infekciu HIV. Počas užívania Biktarvy sa u vás môžu naďalej rozvíjať infekcie alebo iné choroby súvisiace s infekciou HIV.

Deti a dospievajúci

Nepodávajte tento liek deťom mladším ako 2 roky alebo s hmotnosťou nižšou ako 14 kg bez ohľadu na vek. Použitie Biktarvy u detí mladších ako 2 roky alebo s hmotnosťou nižšou ako 14 kg sa doteraz neskúmalo. Pre deti a dospievajúcich s hmotnosťou 25 kg alebo vyššou je k dispozícii Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg filmom obalené tablety.

U niektorých detí vo veku od 3 do menej ako 12 rokov, ktoré dostávali jedno z liečiv (tenofovir-alafenamid) obsiahnutých v Biktarvy, bol hlásený úbytok kostnej hmoty. Účinky na dlhodobé zdravie kostí a budúce riziko zlomenín u detí sú nejasné. Váš lekár bude podľa potreby sledovať zdravie kostí vášho dieťaťa.

Iné lieky a Biktarvy

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, **povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi**. Biktarvy môže vzájomne pôsobiť s inými liekmi. V dôsledku toho sa môže zmeniť množstvo Biktarvy alebo iných liekov vo vašej krvi. To môže zastaviť správny účinok vašich liekov alebo sa môžu zhoršiť niektoré vedľajšie účinky. V niektorých prípadoch váš lekár možno bude musieť upraviť dávku alebo skontrolovať hladiny lieku vo vašej krvi.

Lieky, ktoré sa nikdy nesmú užívať spolu s Biktarvy:

- **rifampicín** používaný na liečbu niektorých bakteriálnych infekcií ako je tuberkulóza
- **ľubovník bodkovaný** (*Hypericum perforatum*), rastlinný liek používaný na depresiu a úzkosť alebo prípravky, ktoré ho obsahujú.

→ Ak užívate niektorý z týchto liekov, **neužívajte Biktarvy a okamžite to povedzte svojmu lekárovi**.

Povedzte svojmu lekárovi, ak užívate:

- **lieky používané na liečbu HIV a/alebo hepatitídy B** obsahujúce:
 - adefovir-dipivoxil, atazanavir, biktgravir, emtricitabín, lamivudín, tenofovir-alafenamid alebo tenofovir-dizoproxil
- **antibiotiká používané na liečbu bakteriálnych infekcií** obsahujúce:
 - azitromycín, klaritromycín, rifabutín alebo rifapentín
- **antikonvulzíva** používané na liečbu epilepsie obsahujúce:
 - karbamazepín, oxkarbazepín, fenobarbital alebo fenytoín
- **imunosupresíva** používané na kontrolu imunitnej odpovede vášho tela po transplantácii obsahujúce cyklosporín
- **lieky na liečbu vredov** obsahujúce sukralfát

→ Ak užívate niektorý z týchto liekov, **povedzte to svojmu lekárovi**. Neukončíte liečbu bez konzultácie so svojím lekárom.

Porad'te sa so svojím lekárom alebo lekárnikom, ak užívate:

- **antacidá** na liečbu žalúdočných vredov, pálenia záhy alebo návratu žalúdočnej kyseliny do pažeráka obsahujúce hydroxid hlinitý a/alebo horečnatý
- **minerálne výživové doplnky** alebo **vitamíny** obsahujúce horčík alebo železo

→ Ak užívate ktorýkoľvek z týchto liekov, **predtým, ako začnete užívať Biktarvy, porad'te sa so svojím lekárom alebo lekárnikom**.

- **Antacidá a výživové doplnky obsahujúce hliník a/alebo horčík:** budete musieť užívať Biktarvy aspoň 2 hodiny **pred** užitím antacid alebo výživových doplnkov obsahujúcich hliník a/alebo horčík. Alebo môžete užiť Biktarvy s jedlom aspoň 2 hodiny **po** ich užití. Ak ste však tehotná, pozrite si časť *Tehotenstvo a dojčenie*.
- **Výživové doplnky obsahujúce železo:** Biktarvy budete musieť užívať aspoň 2 hodiny **pred** užitím výživových doplnkov obsahujúcich železo, alebo ich môžete užiť kedykoľvek spolu s jedlom. Ak ste však tehotná, pozrite si časť *Tehotenstvo a dojčenie*.

Tehotenstvo a dojčenie

- Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, porad'te sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.
- Ak otehotníte, ihneď o tom informujte svojho lekára a opýtajte sa na potenciálne prínosy a riziká vašej antiretrovírusovej liečby pre vás a pre vaše dieťa.
- **Antacidá a výživové doplnky obsahujúce hliník a/alebo horčík:** počas tehotenstva budete musieť užívať Biktarvy aspoň 2 hodiny **pred** užitím alebo 6 hodín **po** užití antacid, liekov alebo výživových doplnkov obsahujúcich hliník a/alebo horčík.

- **Výživové doplnky alebo lieky obsahujúce vápnik a/alebo železo:** počas tehotenstva budete musieť užívať Biktarvy aspoň 2 hodiny **pred** užitím alebo 6 hodín **po** užití výživových doplnkov alebo liekov obsahujúcich vápnik a/alebo železo. Alternatívne ich môžete užívať kedykoľvek spolu s jedlom.

Ak ste užívali Biktarvy počas tehotenstva, váš lekár môže vyžadovať pravidelné krvné testy a ďalšie diagnostické testy na sledovanie vývinu vášho dieťaťa. U detí, ktorých matky užívali nukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy (NRTI) počas tehotenstva, prínos ochrany proti HIV prevyšuje riziko vedľajších účinkov.

Počas liečby liekom Biktarvy nedojčíte, pretože niektoré z liečiv v tomto lieku prechádzajú do materského mlieka. Dojčenie sa neodporúča u žien infikovaných HIV, pretože infekcia HIV sa môže materským mliekom preniesť na dieťa. Ak dojčíte alebo uvažujete o dojčení, **čo najskôr sa o tom porozprávajte so svojím lekárom.**

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Biktarvy môže spôsobiť závrat. Keď pri užívaní Biktarvy pociťujete závrat, nevedzte vozidlá, nejazdite na bicykli, nepoužívajte nástroje ani neobsluhujte stroje.

Biktarvy obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Biktarvy

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

K dispozícii sú dve sily tabliet Biktarvy. Lekár vám predpíše vhodnú tabletu pre váš vek a hmotnosť.

Odporúčaná dávka je:

Deti vo veku 2 rokov a staršie s hmotnosťou najmenej 14 kg, ale nižšou ako 25 kg: jedna tableta každý deň s jedlom alebo bez jedla (jedna 30 mg/120 mg/15 mg tableta).

Vzhľadom na horkú chuť sa odporúča tabletu nežuvať ani nedrviť.

Ak je pre vás ťažké prehltnúť celú tabletu, môžete si ju rozdeliť na polovicu. Užite obidve polovice tablety jednu za druhou, aby ste užili celú dávku. Rozdelenú tabletu neuchovávajte.

Deliaca ryha na tablete iba pomáha rozlomiť tabletu, ak je pre vaše dieťa ťažké prehltnúť ju celú.

90-dňové viacnásobné balenie obsahuje tri 30-dňové balenia.

→ **Poradte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom, ak užívate:**

- **antacidá** na liečbu žalúdočných vredov, pálenia záhy alebo návratu žalúdočnej kyseliny do pažeráka obsahujúce hydroxid hlinitý a/alebo horečnatý
- **minerálne výživové doplnky** alebo **vitamíny** obsahujúce horčík alebo železo

→ **Pozri časť 2, v ktorej je uvedených viac informácií** o užívaní týchto liekov s Biktarvy.

Ak ste na dialýze, užite svoju dennú dávku Biktarvy po ukončení dialýzy.

Ak užijete viac Biktarvy, ako máte

Ak užijete viac ako odporúčanú dávku Biktarvy, môže sa u vás zvýšiť riziko výskytu vedľajších účinkov tohto lieku (pozri časť 4, *Možné vedľajšie účinky*).

Okamžite sa obráťte na svojho lekára alebo najbližšiu pohotovosť. Uchovajte si alebo si vezmite fľašu alebo škatuľu s tabletami so sebou, aby ste mohli ľahko opísať, čo ste užili.

Ak zabudnete užiť Biktarvy

Je dôležité nevynechať dávku Biktarvy.

Ak vynecháte dávku:

- **Ak si na to spomeniete do 18 hodín** od zvyčajného času užívania Biktarvy, musíte užiť tabletu čo najskôr. Potom užite ďalšiu dávku ako obvykle.
- **Ak si na to spomeniete po uplynutí 18 hodín alebo neskôr** od času, keď zvyčajne užívate Biktarvy, neužite vynechanú dávku. Počkajte a ďalšiu dávku užite v obvyklom čase.

Ak ste vracali menej ako 1 hodinu po užití Biktarvy, užite ďalšiu tabletu. Ak ste vracali viac ako 1 hodinu od užitia lieku Biktarvy, nemusíte užiť ďalšiu tabletu až do nasledujúcej pravidelnej plánovanej tablety.

Neprestaňte užívať Biktarvy

Neprestaňte užívať Biktarvy bez konzultácie so svojim lekárom. Vysadenie Biktarvy môže závažne ovplyvniť účinnosť liečby v budúcnosti. Ak z akéhokoľvek dôvodu prestanete užívať Biktarvy, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako znova začnete užívať tablety Biktarvy.

Ak sa vám začnú míňať zásoby Biktarvy, požiadať o liek svojho lekára alebo lekárnik. Je to veľmi dôležité, pretože množstvo vírusu sa môže začať zvyšovať, ak prestanete užívať liek aj na krátky čas. Ochorenie môže byť potom ťažšie liečiteľné.

Ak máte infekciu HIV aj hepatitídu B, je obzvlášť dôležité neukončiť liečbu Biktarvy bez toho, aby ste o tom najprv povedali svojmu lekárovi. Niekoľko mesiacov po ukončení liečby môžu byť u vás potrebné krvné testy. U niektorých pacientov s pokročilým ochorením pečene alebo s cirhózou pečene sa neodporúča ukončiť liečbu, pretože to môže viesť k zhoršeniu hepatitídy, čo môže ohroziť život.

→ **Okamžite povedzte svojmu lekárovi** o nových alebo nezvyčajných príznakoch po ukončení liečby, najmä o príznakoch, ktoré spájate s infekciou hepatitídy B.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnik.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Možné vedľajšie účinky: okamžite informujte svojho lekára

- **Akékoľvek prejavy zápalu alebo infekcie.** U niektorých pacientov s pokročilou infekciou HIV (AIDS) a pacientov, ktorí mali v minulosti oportúnne infekcie (infekcie, ktoré sa vyskytujú u ľudí so slabým imunitným systémom) sa krátko po začatí liečby infekcie HIV môžu vyskytnúť prejavy a príznaky zápalu z predchádzajúcich infekcií. Predpokladá sa, že tieto príznaky sú spôsobené zlepšením imunitnej odpovede tela, čo mu umožňuje bojovať proti infekciám, ktoré mohli byť prítomné bez zjavných príznakov.

- Po začatí užívania liekov na infekciu HIV sa môžu vyskytnúť aj **autoimunitné poruchy**, ku ktorým dôjde, ak imunitný systém napáda zdravé tkanivá tela. Autoimunitné poruchy sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby.
Sledujte akékoľvek príznaky infekcie alebo iné príznaky, ako sú:
 - slabosť svalov
 - slabosť začínajúca v rukách a chodidlách prechádzajúca nahor smerom k trupu tela,
 - palpitácie (búšenie srdca), tras alebo hyperaktivita

→ Ak spozorujete tieto príznaky alebo akékoľvek príznaky zápalu alebo infekcie, okamžite to povedzte svojmu lekárovi.

Časté vedľajšie účinky

(môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- depresia
- neobvyklé sny
- bolesť hlavy
- závrat
- hnačka
- pocit nevoľnosti (*nauzea*)
- únava

Menej časté vedľajšie účinky

(môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- anémia (*málokrvnosť*)
- vracanie
- bolesť žalúdka
- problémy s trávením vedúce k ťažkostiam po jedle (*dyspepsia*)
- vetry (*plynatosť*)
- opuch tváre, pier, jazyka alebo hrdla (*angioedém*)
- svrbenie (*pruritus*)
- vyrážka
- žihľavka (*urtikária*)
- bolesť kĺbov (*artralgia*)
- samovražedné myšlienky a pokus o samovraždu (najmä u pacientov, ktorí už mali v minulosti depresiu alebo problémy s duševným zdravím)
- úzkosť
- poruchy spánku

Testy krvi môžu tiež preukázať:

- vyššie hladiny látok nazývaných bilirubín a/alebo sérový kreatinín v krvi

Zriedkavé vedľajšie účinky

(môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb)

- Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS) je závažné život ohrozujúce ochorenie, ktoré sa zvyčajne začína príznakmi podobnými chrípke. O niekoľko dní neskôr sa objavia ďalšie príznaky vrátane týchto:
 - bolestivá červená alebo fialová koža, ktorá vyzerá ako spálená a lúpe sa,
 - pľuzgiere na koži, ústach, nose a pohlavných orgánoch,
 - červené, bolestivé, slziace oči.

→ Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z týchto príznakov, ihneď prestaňte užívať tento liek a okamžite to povedzte svojmu lekárovi.

→ Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný, povedzte to svojmu lekárovi.

Iné účinky, ktoré možno pozorovať počas liečby HIV

Frekvencia nasledujúcich vedľajších účinkov nie je známa (frekvenciu nemožno odhadnúť z dostupných údajov).

- **Problémy s kosťami.** U niektorých pacientov užívajúcich kombinované protívírusové lieky ako je Biktarvy sa môže rozvinúť ochorenie kostí nazývané osteonekróza (odumieranie kostného tkaniva spôsobené prerušením prívodu krvi do kosti). Dlhodobé užívanie tohto typu lieku, užívanie kortikosteroidov, pitie alkoholu, veľmi slabý imunitný systém a nadváha môžu byť niektoré z mnohých rizikových faktorov vzniku tohto ochorenia. Prejavy osteonekrózy sú:
 - stuhnutosť kĺbov
 - bolesť kĺbov (najmä bedra, kolena a ramena)
 - problémy s pohybom

→ Ak spozorujete niektorý z týchto príznakov, povedzte to svojmu lekárovi.

Počas liečby HIV môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov a glukózy v krvi. Čiastočne to súvisí so zlepšeným zdravotným stavom a so životným štýlom a v prípade hladín lipidov v krvi to niekedy súvisí so samotnými liekmi proti infekcii HIV. Váš lekár vás vyšetří z hľadiska týchto zmien.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Biktarvy

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a fľaši alebo blistrových baleniach po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou. Fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú. Nepoužívajte, ak je prvok proti manipulácii na otvore fľaše zlomený alebo chýba.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Biktarvy obsahuje

Liečivá sú biktegravir, emtricitabín a tenofovir-alafenamid. Každá tableta Biktarvy obsahuje sodnú soľ biktegraviru zodpovedajúcu 30 mg biktegraviru, 120 mg emtricitabínu a tenofovir-alafenamidfumarát zodpovedajúci 15 mg tenofovir-alafenamidu.

Ďalšie zložky sú

Jadro tablety

Mikrokryštalická celulóza (E460), sodná soľ kroskarmelózy (E468), stearát horečnatý (E470b).

Filmový obal

Polyvinylalcohol (E203), oxid titaničitý (E171), makrogol (E1521), mastenec (E553b), červený oxid železitý (E172), čierny oxid železitý (E172).

Ako vyzerá Biktarvy a obsah balenia

Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg filmom obalené tablety sú ružové, filmom obalené tablety kapsulovitého tvaru, s vytlačeným nápisom „BVY“ na jednej strane a s deliacou ryhou na druhej strane tablety.

Tablety sa dodávajú vo fľaši. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Biktarvy sa dodáva vo fľašiach s 30 tabletami a v baleniach s 3 fľašami, z ktorých každá obsahuje 30 tabliet. Každá fľaša obsahuje silikagelové vysúšadlo, ktoré musí ostať vo fľaši na ochranu tabliet. Silikagelové vysúšadlo je v samostatnom vrecku alebo nádobke a nemá sa prehltnúť.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írsko

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

France

Gilead Sciences

Tél: + 33 (0) 1 46 09 41 00

Hrvatska

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ireland

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 214 825 999

Ísland

Gilead Sciences Sweden AB

Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

Italia

Gilead Sciences S.r.l.

Tel: + 39 02 439201

Κύπρος

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.

Τηλ: + 30 (0) 210 8930 100

Latvija

Gilead Sciences Ireland UC

Tel.: + 353 (0) 1 686 1888

Polska

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0) 22 262 8702

Portugal

Gilead Sciences, Lda.

Tel: + 351 (0) 21 7928790

România

Gilead Sciences (GSR) S.R.L

Tel: + 40 31 631 18 00

Slovenija

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Slovenská republika

Gilead Sciences Slovakia s.r.o.

Tel: + 421 (0) 232 121 210

Suomi/Finland

Gilead Sciences Sweden AB

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

Sverige

Gilead Sciences Sweden AB

Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

United Kingdom (Northern Ireland)

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 44 (0) 8000 113 700

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v .

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:
<http://www.ema.europa.eu>.

Písomná informácia pre používateľa

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg filmom obalené tablety biktegravir/emtricitabín/tenofovir-alafenamid

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

Ak bol Biktarvy predpísaný vášmu dieťaťu, upozorňujeme, že všetky informácie v tejto písomnej informácii sa týkajú vášho dieťaťa (v tomto prípade čítajte „vaše dieťa“ namiesto „vy“).

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Biktarvy a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Biktarvy
3. Ako užívať Biktarvy
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Biktarvy
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Biktarvy a na čo sa používa

Biktarvy obsahuje tri liečivá:

- **biktegravir**, antiretrovírusový liek známy ako inhibítor prenosu reťazcov integrázou (INSTI)
- **emtricitabín**, antiretrovírusový liek typu známeho ako nukleozidový inhibítor reverznej transkriptázy (NRTI)
- **tenofovir-alafenamid**, antiretrovírusový liek typu známeho ako nukleotidový inhibítor reverznej transkriptázy (NtRTI)

Biktarvy je jedna tableta na liečbu infekcie vyvolanej vírusom ľudskej imunitnej nedostatočnosti typu 1 (HIV-1) u dospelých, dospelievajúcich a detí vo veku 2 rokov a starších s hmotnosťou najmenej 14 kg.

Biktarvy znižuje množstvo HIV vo vašom tele. To zlepši váš imunitný systém a zníži riziko vzniku ochorení súvisiacich s infekciou HIV.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Biktarvy

Neužívajte Biktarvy

- **ak ste alergický na biktegravir, emtricitabín, tenofovir-alafenamid alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).**

- **Ak v súčasnosti užívate ktorýkoľvek z nasledovných liekov:**
 - **rifampicín** používaný na liečbu niektorých bakteriálnych infekcií ako je tuberkulóza
 - **ľubovník bodkovaný** (*Hypericum perforatum*), rastlinný liek používaný na depresiu a úzkosť alebo prípravky, ktoré ho obsahujú.

→ Ak sa vás týka čokoľvek z uvedeného, **neužívajte Biktarvy a okamžite to povedzte svojmu lekárovi.**

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Biktarvy, obráťte sa na svojho lekára:

- **Ak máte problémy s pečeňou alebo ak ste v minulosti mali ochorenie pečene vrátane hepatitídy (zápalu pečene).** U pacientov s ochorením pečene vrátane chronickej hepatitídy B alebo C liečených antiretrovírusovými liekmi existuje zvýšené riziko závažných a potenciálne smrteľných pečenných komplikácií. Ak máte infekciu hepatitídy B, váš lekár dôkladne zváži liečebný režim, ktorý je pre vás najlepší.
- **Ak máte infekciu hepatitídy B.** Problémy s pečeňou sa môžu zhoršiť, ak prestanete užívať Biktarvy.
→ Ak máte infekciu hepatitídy B, neprestaňte užívať Biktarvy. Poradte sa najprv so svojim lekárom. Viac informácií je uvedených v časti 3, *Neprestaňte užívať Biktarvy*.
- **Ak ste mali ochorenie obličiek alebo ak vyšetrenia preukázali problémy s vašimi obličkami.** Pri začatí liečby liekom Biktarvy a počas nej vám lekár môže nariadiť krvné testy na sledovanie funkcie vašich obličiek.

Počas užívania Biktarvy

Po začatí užívania Biktarvy sledujte:

- **prejavy zápalu alebo infekcie**
- **bolesť a stuhnutosť kĺbov alebo problémy s kosťami**

→ Ak spozorujete akýkoľvek z týchto príznakov, **okamžite to povedzte svojmu lekárovi.** Viac informácií je uvedených v časti 4, *Možné vedľajšie účinky*.

Existuje možnosť, že sa u vás pri dlhodobom užívaní Biktarvy vyskytnú problémy s obličkami (pozri časť *Upozornenia a opatrenia*).

Tento liek nelieči infekciu HIV. Počas užívania Biktarvy sa u vás môžu naďalej rozvíjať infekcie alebo iné choroby súvisiace s infekciou HIV.

Deti a dospievajúci

Nepodávajte tento liek deťom a dospievajúcim s hmotnosťou nižšou ako 25 kg bez ohľadu na vek. Pre deti vo veku 2 roky a staršie, ktoré majú hmotnosť najmenej 14 kg, ale nižšiu ako 25 kg, je k dispozícii Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg filmom obalené tablety. Použitie Biktarvy u detí mladších ako 2 roky alebo s hmotnosťou nižšou ako 14 kg sa doteraz neskúmalo.

U niektorých detí vo veku od 3 do menej ako 12 rokov, ktoré dostávali jedno z liečiv (tenofovir-
alafenamid) obsiahnutých v Biktarvy, bol hlásený úbytok kostnej hmoty. Účinky na dlhodobé zdravie kostí a budúce riziko zlomenín u detí sú nejasné. Váš lekár bude podľa potreby sledovať zdravie kostí vášho dieťaťa.

Iné lieky a Biktarvy

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, **povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi**. Biktarvy môže vzájomne pôsobiť s inými liekmi. V dôsledku toho sa môže zmeniť množstvo Biktarvy alebo iných liekov vo vašej krvi. To môže zastaviť správny účinok vašich liekov alebo sa môžu zhoršiť niektoré vedľajšie účinky. V niektorých prípadoch váš lekár možno bude musieť upraviť dávku alebo skontrolovať hladiny lieku vo vašej krvi.

Lieky, ktoré sa nikdy nesmú užívať spolu s Biktarvy:

- **rifampicín** používaný na liečbu niektorých bakteriálnych infekcií ako je tuberkulóza
- **ľubovník bodkovaný** (*Hypericum perforatum*), rastlinný liek používaný na depresiu a úzkosť alebo prípravky, ktoré ho obsahujú.

→ Ak užívate niektorý z týchto liekov, **neužívajte Biktarvy a okamžite to povedzte svojmu lekárovi**.

Povedzte svojmu lekárovi, ak užívate:

- **lieky používané na liečbu HIV a/alebo hepatitídy B** obsahujúce:
 - adefovir-dipivoxil, atazanavir, biktgravir, emtricitabín, lamivudín, tenofovir-alafenamid alebo tenofovir-dizoproxil
- **antibiotiká používané na liečbu bakteriálnych infekcií** obsahujúce:
 - azitromycín, klaritromycín, rifabutín alebo rifapentín
- **antikonvulzíva** používané na liečbu epilepsie obsahujúce:
 - karbamazepín, oxkarbazepín, fenobarbital alebo fenytoín
- **imunosupresíva** používané na kontrolu imunitnej odpovede vášho tela po transplantácii obsahujúce cyklosporín
- **lieky na liečbu vredov** obsahujúce sukralfát

→ Ak užívate niektorý z týchto liekov, **povedzte to svojmu lekárovi**. Neukončíte liečbu bez konzultácie so svojím lekárom.

Porad'te sa so svojím lekárom alebo lekárnikom, ak užívate:

- **antacidá** na liečbu žalúdočných vredov, pálenia záhy alebo návratu žalúdočnej kyseliny do pažeráka obsahujúce hydroxid hlinitý a/alebo horečnatý
- **minerálne výživové doplnky** alebo **vitamíny** obsahujúce horčík alebo železo

→ Ak užívate ktorýkoľvek z týchto liekov, **predtým, ako začnete užívať Biktarvy, porad'te sa so svojím lekárom alebo lekárnikom**.

- **Antacidá a výživové doplnky obsahujúce hliník a/alebo horčík:** budete musieť užívať Biktarvy aspoň 2 hodiny **pred** užitím antacid alebo výživových doplnkov obsahujúcich hliník a/alebo horčík. Alebo môžete užiť Biktarvy s jedlom aspoň 2 hodiny **po** ich užití. Ak ste však tehotná, pozrite si časť *Tehotenstvo a dojčenie*.
- **Výživové doplnky obsahujúce železo:** Biktarvy budete musieť užívať aspoň 2 hodiny **pred** užitím výživových doplnkov obsahujúcich železo, alebo ich môžete užiť kedykoľvek spolu s jedlom. Ak ste však tehotná, pozrite si časť *Tehotenstvo a dojčenie*.

Tehotenstvo a dojčenie

- Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, porad'te sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.
- Ak otehotníte, ihneď o tom informujte svojho lekára a opýtajte sa na potenciálne prínosy a riziká vašej antiretrovírusovej liečby pre vás a pre vaše dieťa.
- **Antacidá a výživové doplnky obsahujúce hliník a/alebo horčík:** počas tehotenstva budete musieť užívať Biktarvy aspoň 2 hodiny **pred** užitím alebo 6 hodín **po** užití antacid, liekov alebo výživových doplnkov obsahujúcich hliník a/alebo horčík.

- **Výživové doplnky alebo lieky obsahujúce vápnik a/alebo železo:** počas tehotenstva budete musieť užívať Biktarvy aspoň 2 hodiny **pred** užitím alebo 6 hodín **po** užití výživových doplnkov alebo liekov obsahujúcich vápnik a/alebo železo. Alternatívne ich môžete užívať kedykoľvek spolu s jedlom.

Ak ste užívali Biktarvy počas tehotenstva, váš lekár môže vyžadovať pravidelné krvné testy a ďalšie diagnostické testy na sledovanie vývinu vášho dieťaťa. U detí, ktorých matky užívali nukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy (NRTI) počas tehotenstva, prínos ochrany proti HIV prevyšuje riziko vedľajších účinkov.

Počas liečby liekom Biktarvy nedojčíte, pretože niektoré z liečiv v tomto lieku prechádzajú do materského mlieka. Dojčenie sa neodporúča u žien infikovaných HIV, pretože infekcia HIV sa môže materským mliekom preniesť na dieťa. Ak dojčíte alebo uvažujete o dojčení, **čo najskôr sa o tom porozprávajte so svojím lekárom.**

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Biktarvy môže spôsobiť závrat. Keď pri užívaní Biktarvy pociťujete závrat, nevedzte vozidlá, nejazdite na bicykli, nepoužívajte nástroje ani neobsluhujte stroje.

Biktarvy obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Biktarvy

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

K dispozícii sú dve sily tabliet Biktarvy. Lekár vám predpíše vhodnú tabletu pre váš vek a hmotnosť.

Odporúčaná dávka je:

Dospelí, dospievajúci a deti s hmotnosťou najmenej 25 kg: jedna tableta každý deň s jedlom alebo bez jedla (jedna 50 mg/200 mg/25 mg tableta).

Vzhľadom na horkú chuť sa odporúča tabletu nežuvať ani nedrviť.

Ak je pre vás ťažké prehltnúť celú tabletu, môžete si ju rozdeliť na polovicu. Užite obidve polovice tablety jednu za druhou, aby ste užili celú dávku. Rozdelenú tabletu neuchovávajte.

30-dňové blistrové balenie Biktarvy obsahuje štyri 7- tabletové blistrové balenia a jedno 2- tabletové blistrové balenie. Aby ste mohli sledovať užívanie lieku počas 30 dní, na 7- tabletových blistrových baleniach sú vytlačené dni v týždni a na 2- tabletovom blistrovom balení si môžete zaznamenať príslušné dni v týždni.

90-dňové viacnásobné balenie obsahuje tri 30-dňové balenia.

→ Poradte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom, ak užívate:

- **antacidá** na liečbu žalúdočných vredov, pálenia záhy alebo návratu žalúdočnej kyseliny do pažeráka obsahujúce hydroxid hlinitý a/alebo horečnatý
- **minerálne výživové doplnky alebo vitamíny** obsahujúce horčík alebo železo

→ Pozri časť 2, v ktorej je uvedených viac informácií o užívaní týchto liekov s Biktarvy.

Ak ste na dialýze, užite svoju dennú dávku Biktarvy po ukončení dialýzy.

Ak užijete viac Biktarvy, ako máte

Ak užijete viac ako odporúčanú dávku Biktarvy, môže sa u vás zvýšiť riziko výskytu vedľajších účinkov tohto lieku (pozri časť 4, *Možné vedľajšie účinky*).

Okamžite sa obráťte na svojho lekára alebo najbližšiu pohotovosť. Uchovajte si alebo si vezmite fľašu alebo škatuľu s tabletami so sebou, aby ste mohli ľahko opísať, čo ste užili.

Ak zabudnete užiť Biktarvy

Je dôležité nevynechať dávku Biktarvy.

Ak vynecháte dávku:

- **Ak si na to spomeniete do 18 hodín** od zvyčajného času užívania Biktarvy, musíte užiť tabletu čo najskôr. Potom užite ďalšiu dávku ako obvykle.
- **Ak si na to spomeniete po uplynutí 18 hodín alebo neskôr** od času, keď zvyčajne užívate Biktarvy, neužite vynechanú dávku. Počkajte a ďalšiu dávku užite v obvyklom čase.

Ak ste vracali menej ako 1 hodinu po užití Biktarvy, užite ďalšiu tabletu. Ak ste vracali viac ako 1 hodinu od užitia lieku Biktarvy, nemusíte užiť ďalšiu tabletu až do nasledujúcej pravidelnej plánovanej tablety.

Neprestaňte užívať Biktarvy

Neprestaňte užívať Biktarvy bez konzultácie so svojim lekárom. Vysadenie Biktarvy môže závažne ovplyvniť účinnosť liečby v budúcnosti. Ak z akéhokoľvek dôvodu prestanete užívať Biktarvy, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako znova začnete užívať tablety Biktarvy.

Ak sa vám začnú míňať zásoby Biktarvy, požiadajte o liek svojho lekára alebo lekárnik. Je to veľmi dôležité, pretože množstvo vírusu sa môže začať zvyšovať, ak prestanete užívať liek aj na krátky čas. Ochorenie môže byť potom ťažšie liečiteľné.

Ak máte infekciu HIV aj hepatitídu B, je obzvlášť dôležité neukončiť liečbu Biktarvy bez toho, aby ste o tom najprv povedali svojmu lekárovi. Niekoľko mesiacov po ukončení liečby môžu byť u vás potrebné krvné testy. U niektorých pacientov s pokročilým ochorením pečene alebo s cirhózou pečene sa neodporúča ukončiť liečbu, pretože to môže viesť k zhoršeniu hepatitídy, čo môže ohroziť život.

→ **Okamžite povedzte svojmu lekárovi** o nových alebo nezvyčajných príznakoch po ukončení liečby, najmä o príznakoch, ktoré spájate s infekciou hepatitídy B.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnik.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejaví u každého.

Možné vedľajšie účinky: okamžite informujte svojho lekára

- **Akékoľvek prejavy zápalu alebo infekcie.** U niektorých pacientov s pokročilou infekciou HIV (AIDS) a pacientov, ktorí mali v minulosti oportúnne infekcie (infekcie, ktoré sa vyskytujú u ľudí so slabým imunitným systémom), sa krátko po začatí liečby infekcie HIV môžu vyskytnúť prejavy a príznaky zápalu z predchádzajúcich infekcií. Predpokladá sa, že tieto príznaky sú spôsobené zlepšením imunitnej odpovede tela, čo mu umožňuje bojovať proti infekciám, ktoré mohli byť prítomné bez zjavných príznakov.
- Po začatí užívania liekov na infekciu HIV sa môžu vyskytnúť aj **autoimunitné poruchy**, ku ktorým dôjde, ak imunitný systém napáda zdravé tkanivá tela. Autoimunitné poruchy sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby. Sledujte akékoľvek príznaky infekcie alebo iné príznaky, ako sú:
 - slabosť svalov
 - slabosť začínajúca v rukách a chodidlách prechádzajúca nahor smerom k trupu tela
 - palpitácie (búšenie srdca), tras alebo hyperaktivita

→ Ak spozorujete tieto príznaky alebo akékoľvek príznaky zápalu alebo infekcie, okamžite to povedzte svojmu lekárovi.

Časté vedľajšie účinky

(môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- depresia
- neobvyklé sny
- bolesť hlavy
- závrat
- hnačka
- pocit nevoľnosti (*nauzea*)
- únava

Menej časté vedľajšie účinky

(môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- anémia (*málokrvnosť*)
- vracanie
- bolesť žalúdka
- problémy s trávením vedúce k ťažkostiam po jedle (*dyspepsia*)
- vetry (*plynatosť*)
- opuch tváre, pier, jazyka alebo hrdla (*angioedém*)
- svrbenie (*pruritus*)
- vyrážka
- žihľavka (*urtikária*)
- bolesť kĺbov (*artralgia*)
- samovražedné myšlienky a pokus o samovraždu (najmä u pacientov, ktorí už mali v minulosti depresiu alebo problémy s duševným zdravím)
- úzkosť
- poruchy spánku

Testy krvi môžu tiež preukázať:

- vyššie hladiny látok nazývaných bilirubín a/alebo sérový kreatinín v krvi

Zriedkavé vedľajšie účinky

(môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb)

- Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS) je závažné život ohrozujúce ochorenie, ktoré sa zvyčajne začína príznakmi podobnými chrípke. O niekoľko dní neskôr sa objavia ďalšie príznaky vrátane týchto:
 - bolestivá červená alebo fialová koža, ktorá vyzerá ako spálená a lúpe sa,

- pľuzgiere na koži, ústach, nose a pohlavných orgánoch,
- červené, bolestivé, slziace oči.

→ Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z týchto príznakov, ihneď prestaňte užívať tento liek a okamžite to povedzte svojmu lekárovi.

→ Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný, povedzte to svojmu lekárovi.

Iné účinky, ktoré možno pozorovať počas liečby HIV

Frekvencia nasledujúcich vedľajších účinkov nie je známa (frekvenciu nemožno odhadnúť z dostupných údajov).

- **Problémy s kosťami.** U niektorých pacientov užívajúcich kombinované protívírusové lieky ako je Biktarvy sa môže rozvinúť ochorenie kostí nazývané *osteonekróza* (odumieranie kostného tkaniva spôsobené prerušením prívodu krvi do kosti). Dlhodobé užívanie tohto typu lieku, užívanie kortikosteroidov, pitie alkoholu, veľmi slabý imunitný systém a nadváha môžu byť niektoré z mnohých rizikových faktorov vzniku tohto ochorenia. Prejavy osteonekrózy sú:
 - stuhnutosť kĺbov
 - bolesť kĺbov (najmä bedra, kolena a ramena)
 - problémy s pohybom

→ Ak spozorujete niektorý z týchto príznakov, povedzte to svojmu lekárovi.

Počas liečby HIV môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov a glukózy v krvi. Čiastočne to súvisí so zlepšeným zdravotným stavom a so životným štýlom a v prípade hladín lipidov v krvi to niekedy súvisí so samotnými liekmi proti infekcii HIV. Váš lekár vás vyšetří z hľadiska týchto zmien.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Biktarvy

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a fľaši alebo blistrových baleniach po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Fľaša

Uchováajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou. Fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú. Nepoužívajte, ak je prvok proti manipulácii na otvore fľaše zlomený alebo chýba.

Blister

Uchováajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou. Nepoužívajte, ak je fólia nad blistrom poškodená alebo prepichnutá.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Biktarvy obsahuje

Liečivá sú biktgravir, emtricitabín a tenofovir-alafenamid. Každá 50 mg/200 mg/25 mg tableta Biktarvy obsahuje sodnú soľ biktgraviru zodpovedajúcu 50 mg biktgraviru, 200 mg emtricitabínu a tenofovir-alafenamidfumarát zodpovedajúci 25 mg tenofovir-alafenamidu.

Ďalšie zložky sú

Jadro tablety

Mikrokryštalická celulóza (E460), sodná soľ kroskarmelózy (E468), stearát horečnatý (E470b).

Filmový obal

Polyvinylalcohol (E203), oxid titaničitý (E171), makrogol (E1521), mastenec (E553b), červený oxid železitý (E172), čierny oxid železitý (E172).

Ako vyzerá Biktarvy a obsah balenia

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg filmom obalené tablety sú fialovohnedé, filmom obalené tablety kapsulovitého tvaru, na jednej strane s vytlačeným nápisom „GSI“ a na druhej strane s nápisom „9883“.

Tablety sa môžu dodávať buď vo fľaši, alebo v blistrovom balení. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Fľaša

Biktarvy sa dodáva vo fľašiach s 30 tabletami a v baleniach s 3 fľašami, z ktorých každá obsahuje 30 tabliet. Každá fľaša obsahuje silikagelové vysúšadlo, ktoré musí ostať vo fľaši na ochranu tabliet. Silikagelové vysúšadlo je v samostatnom vrecku alebo nádobke a nemá sa prehltnúť.

Blister

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg tablety sa dodáva aj v blistrových baleniach po 30 tabliet a vo viacnásobných baleniach obsahujúcich 3 škatule, pričom každá obsahuje 30 tabliet. Každé jednotlivé balenie obsahuje 4 blistrové balenia obsahujúce 7 tabliet a 1 blistrové balenie obsahujúce 2 tablety. Každá dutina blistra obsahuje vysúšadlo, ktoré sa nemá odstrániť ani prehltnúť.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írsko

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Gilead Sciences GmbH
Tel: + 49 (0) 89 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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v .

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:
<http://www.ema.europa.eu>.