

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg filmsko obložene tablete
Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje natrijev biktegravir v količini, ki ustreza 30 mg biktegravirja, 120 mg emtricitabina in tenofoviralaftenamid fumarat v količini, ki ustreza 15 mg tenofoviralaftenamida.

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje natrijev biktegravir v količini, ki ustreza 50 mg biktegravirja, 200 mg emtricitabina in tenofoviralaftenamid fumarat v količini, ki ustreza 25 mg tenofoviralaftenamida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg filmsko obložena tableta

Rožnata filmsko obložena tableta v obliki kapsule z vtisnjeno oznako "BVY" na eni in z razdelilno zarezo na drugi strani tablete. Tableta je velika približno 14 mm × 6 mm. Razdelilna zareza je namenjena le delitvi tablete za lažje požiranje in ne delitvi na dva enaka odmerka.

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg filmsko obložena tableta

Vijoličnorjava filmsko obložena tableta v obliki kapsule z vtisnjeno oznako "GSI" na eni in "9883" na drugi strani tablete. Tableta je velika približno 15 mm × 8 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Biktarvy je indicirano za zdravljenje okužbe z virusom humane imunske pomanjkljivosti tipa 1 (HIV-1) pri odraslih in pediatričnih bolnikih, starih vsaj 2 leti in s telesno maso vsaj 14 kg, brez sedanjih ali preteklih dokazov virusne rezistence proti skupini zaviralcev integraze, emtricitabinu ali tenofovirju (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Terapijo mora začeti zdravnik, ki že ima izkušnje z zdravljenjem okužbe z virusom HIV.

Odmerjanje

Pediatrični bolniki, stari vsaj 2 leti in s telesno maso ≥ 14 kg do < 25 kg
Jemlje se ena 30 mg/120 mg/15 mg tableta enkrat dnevno.

Odrasli in pediatrični bolniki s telesno maso vsaj 25 kg
Jemlje se ena 50 mg/200 mg/25 mg tableta enkrat dnevno.

Izpuščeni odmerki

Če bolnik izpusti odmerek zdravila Biktarvy v roku 18 ur od časa, ko ga običajno vzame, naj vzame zdravilo Biktarvy takoj, ko je mogoče, nato pa nadaljuje z običajnim režimom odmerjanja. Če bolnik izpusti odmerek zdravila Biktarvy za več kot 18 ur, naj ne nadomesti izpuščenega odmerka in preprosto nadaljuje z jemanjem po običajnem režimu odmerjanja.

Če bolnik v roku 1 ure od jemanja zdravila Biktarvy bruha, naj vzame drugo tableto. Če bolnik bruha več kot 1 uro po jemanju zdravila Biktarvy, mu do naslednjega rednega odmerka ni treba vzeti drugega odmerka.

Posebne populacije

Starejši

Odmerka zdravila Biktarvy pri bolnikih, starih ≥ 65 let, ni treba prilagoditi (glejte poglavji 4.8 in 5.2).

Jetrna okvara

Odmerka zdravila Biktarvy pri bolnikih z blago (stopnje A po Child-Pughu) ali zmerno (stopnje B po Child-Pughu) jetrno okvaro ni treba prilagoditi. Zdravila Biktarvy niso preučili pri bolnikih s hudo jetrno okvaro (stopnje C po Child-Pughu), zato se uporaba zdravila Biktarvy pri bolnikih s hudo jetrno okvaro ne priporoča (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Ledvična okvara

Odmerka zdravila Biktarvy pri bolnikih s telesno maso ≥ 35 kg z ocenjenim očistkom kreatinina ($\text{CrCl} - \text{creatinine clearance}$) ≥ 30 ml/min ni treba prilagoditi.

Odmerka zdravila Biktarvy pri odraslih bolnikih s končno ledvično odpovedjo (ocenjeni očistek kreatinina < 15 ml/minuto), ki prejemajo kronično hemodializo, ni treba prilagoditi. Vendar pa se je treba uporabiti zdravila Biktarvy načeloma izogniti in ga pri teh bolnikih uporabljati le, če so možne koristi večje od možnih tveganj (glejte poglavji 4.4 in 5.2). V dneh, ko bolnik prejema hemodializo, mu je treba zdravilo Biktarvy dati po zaključku hemodialize.

Uvedbi zdravljenja z zdravilom Biktarvy se je treba izogniti pri bolnikih z ocenjenim očistkom kreatinina med ≥ 15 ml/min in < 30 ml/min ali < 15 ml/min pri bolnikih, ki ne prejemajo kronične hemodialize, saj varnost zdravila Biktarvy pri teh populacijah ni bila dokazala (glejte poglavje 5.2).

Ni podatkov, na podlagi katerih bi podali priporočila o odmerjanju pri bolnikih s telesno maso < 35 kg z ledvično okvaro ali pri pediatričnih bolnikih, mlajših od 18 let, s končno ledvično odpovedjo.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Biktarvy pri otrocih, mlajših od 2 let ali s telesno maso manj kot 14 kg, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

peroralna uporaba

Zdravilo Biktarvy se lahko jemlje s hrano ali brez nje (glejte poglavje 5.2).

Zaradi grenkega okusa je priporočljivo, da se filmsko obložene tablete ne žvečijo ali zdrobijo. Za bolnike, ki ne morejo pogoltniti cele tablete, se tableta lahko razdeli na dve polovici, ki ju mora bolnik vzeti eno za drugo, s čimer se zagotovi takojšnje prejetje celotnega odmerka.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovine ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Sočasna uporaba z rifampicinom in šentjanževko (*Hypericum perforatum*) (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Bolniki s hkratno okužbo z virusom HIV in virusom hepatitisa B ali C

Pri bolnikih s kroničnim hepatitisom B ali C, ki se zdravijo s protiretrovirusno terapijo, obstaja povečano tveganje za hude in potencialno usodne neželene učinke na delovanje jeter.

Podatki o varnosti in učinkovitosti zdravila Biktarvy pri bolnikih s hkratno okužbo s HIV-1 in virusom hepatitisa C (HCV) so omejeni.

Zdravilo Biktarvy vsebuje tenofoviralfenamid, ki učinkuje proti virusu hepatitisa B (HBV).

Prekinitve zdravljenja z zdravilom Biktarvy pri bolnikih s hkratno okužbo s HIV in virusom HBV je lahko povezana s hudimi akutnimi poslabšanji hepatitisa. Bolnike s hkratno okužbo s HIV in HBV, ki prekinjejo zdravljenje z zdravilom Biktarvy, je potrebno pozorneje opazovati in opravljati potrebne klinične in laboratorijske preiskave še vsaj nekaj mesecev po prenehanju zdravljenja.

Bolezni jeter

Varnost in učinkovitost zdravila Biktarvy pri bolnikih s pomembnejšimi sočasnimi jetrnimi boleznimi nista bili dokazani.

Bolniki z že obstoječo jetrno disfunkcijo, vključno s kroničnim aktivnim hepatitisom, imajo v času kombinirane protiretrovirusne terapije (CART – *combination antiretroviral therapy*) več anomalij jetrne funkcije in jih je treba nadzirati v skladu s standardno prakso. Če pri teh bolnikih pride do znakov poslabšanja jetrne bolezni, je treba razmisliti o začasni ali trajni prekinitvi zdravljenja.

Telesna masa in presnovni parametri

Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi. Takšne spremembe so deloma lahko povezane z obvladanjem bolezni in načinom življenja. Pri lipidih in telesni masi obstajajo v nekaterih primerih dokazi, da gre za učinek zdravljenja. Pri nadzoru lipidov in glukoze v krvi je treba upoštevati veljavne smernice za zdravljenje okužbe z virusom HIV. Motnje lipidov je treba obravnavati klinično ustrezno.

Mitohondrijska disfunkcija po izpostavljenosti *in utero*

Nukleozidni in nukleotidni analogi lahko v različnem obsegu vplivajo na mitohondrijsko funkcijo, kar je najbolj izrazito pri stavudinu, didanozinu in zidovudinu. Obstajajo poročila o mitohondrijski disfunkciji pri HIV-negativnih dojenčkih, ki so bili *in utero* in/ali postnatalno izpostavljeni nukleozidnim analogom; ta so pretežno zadevala zdravljenje z režimi, ki vsebujejo zidovudin. Glavni opisani neželeni učinki so hematološke motnje (anemija, nevtropenija) in presnovne motnje (hiperlaktatemija, hiperlipazemija). Ti učinki so bili pogosto prehodni. Redko so poročali o nekaterih primerih nevroloških motenj, ki nastopijo kasneje (hipertonija, konvulzije, nenormalno obnašanje). Trenutno ni znano, ali so takšne nevrološke motnje prehodne ali trajne. Te ugotovitve je treba upoštevati pri vseh otrocih, ki so bili *in utero* izpostavljeni nukleozidnim ali nukleotidnim analogom, pri katerih se pojavijo resne klinične ugotovitve neznanega vzroka, še zlasti nevrološke. Te ugotovitve ne vplivajo na trenutna nacionalna priporočila o uporabi protiretrovirusnega zdravljenja pri nosečnicah za preprečitev vertikalnega prenosa okužbe z virusom HIV.

Sindrom imunske reaktivacije

Pri s HIV okuženih bolnikih s hudo imunsko pomanjkljivostjo lahko ob uvedbi CART nastane vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične patogene in povzroči resna klinična stanja ali poslabšanje simptomov. Take reakcije so navadno opazili v prvih nekaj tednih ali mesecih po uvedbi

CART. Zadevni primeri vključujejo citomegalovirusni retinitis, generalizirane in/ali žariščne okužbe z mikobakterijami in s *Pneumocystis jirovecii* povzročeno pljučnico. Kakršne koli vnetne simptome je treba obravnavati in uvesti zdravljenje, kadar je potrebno.

Pri ugotovljeni imunski reaktivaciji so poročali tudi o pojavu avtoimunskih bolezni (kot sta Gravesova bolezen in avtoimunska hepatitis), vendar pa je poročani čas do njihovega pojava bolj variabilen in se ti dogodki lahko pojavijo več mesecev po uvedbi zdravljenja.

Oportunistične okužbe

Bolnike je treba obvestiti o tem, da zdravilo Biktarvy ali katera koli protiretrovirusna terapija okužbe HIV ne ozdravi in da se lahko pri njih še vedno razvijejo oportunistične okužbe ali drugi zapleti zaradi okužbe s HIV. Bolnike mora zato natančno spremljati zdravnik z izkušnjami z zdravljenjem bolnikov z boleznimi, povezanimi s HIV.

Osteonekroza

Čeprav je vzrokov verjetno več (vključno z uporabo kortikosteroidov, uživanjem alkohola, hudo imunosupresijo, višjim indeksom telesne mase), so o primerih osteonekroze poročali zlasti pri bolnikih z napredovalo boleznijo HIV ali dolgotrajno izpostavljenostjo CART ali obojim. Bolnikom je treba svetovati, naj poiščejo zdravniško pomoč, če se jim pojavijo bolečine v sklepih, togost sklepov ali težave z gibljivostjo.

Nefrotoksičnost

Pri zdravih, ki vsebujejo tenofoviralfenamid, so iz obdobja trženja poročali o primerih ledvične okvare, vključno z akutno ledvično odpovedjo in proksimalno ledvično tubulopatijo. Morebitnega tveganja nefrotoksičnosti kot posledice kronične izpostavljenosti nizkim ravnom tenofovirja zaradi odmerjanja tenofoviralfenamida ni mogoče izključiti (glejte poglavje 5.3).

Pred začetkom ali ob uvedbi zdravljenja z zdravilom Biktarvy je priporočljivo pri vseh bolnikih oceniti delovanje ledvic, nato pa ga je treba med zdravljenjem pri vseh bolnikih spremljati, kot je klinično primerno. Pri bolnikih, pri katerih se pojavi klinično pomembno zmanjšanje delovanja ledvic ali dokazi proksimalne ledvične tubulopatije, je treba razmisliti o prenehanju zdravljenja z zdravilom Biktarvy.

Bolniki s končno ledvično odpovedjo na kronični hemodializi

Uporabi zdravila Biktarvy se je treba pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo (ocenjeni $\text{CrCl} < 15 \text{ ml/min}$) na kronični hemodializi načeloma izogniti in ga pri teh bolnikih uporabljati le, če so možne koristi večje od možnih tveganj (glejte poglavje 4.2). V študiji emtricitabina + tenofoviralfenamida v kombinaciji z elvitegravirjem + kobicistatom kot kombinacija tablet s fiksnim odmerkom (E/C/F/TAF) pri odraslih, okuženih s HIV-1, s končno ledvično odpovedjo fazi (ocenjeni $\text{CrCl} < 15 \text{ ml/min}$) na kronični hemodializi se je učinkovitost ohranila do konca 96. tedna, vendar je bila izpostavljenost emtricitabinu značilno večja kot pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic. Učinkovitost se je ohranila tudi v podaljšani fazi študije, v kateri je 10 bolnikov prešlo na zdravilo Biktarvy za 48 tednov. Čeprav niso ugotovili neželenih učinkov, je implikacija povečane izpostavljenosti emtricitabinu negotova (glejte poglavji 4.8 in 5.2).

Sočasna uporaba drugih zdravil ali dodatkov

Zdravila Biktarvy se na tešče ne sme dajati sočasno z antacidi, peroralnimi zdravili ali dodatki, ki vsebujejo magnezij, aluminij, cink ali železo. Zdravilo Biktarvy je treba dati vsaj 2 uri pred uporabo antacidov, peroralnih zdravil ali dodatkov, ki vsebujejo magnezij in/ali aluminij, ali s hrano 2 uri po njihovi uporabi. Zdravilo Biktarvy je treba dati vsaj 2 uri pred železovimi in/ali cinkovimi dodatki ali kadar koli skupaj s hrano (glejte poglavje 4.5).

Pri nosečih bolnicah je pri sočasni uporabi antacidov, peroralnih zdravil ali dodatkov, ki vsebujejo polivalentne katione, priporočljiva prilagoditev odmerka (glejte poglavje 4.5).

Sočasno dajanje nekaterih zdravil z zdravilom Biktarvy se ne priporoča: atazanavir, karbamazepin, ciklosporin (i.v. ali peroralna uporaba), oksarbazepin, fenobarbital, fenitoin, rifabutin, rifapentin ali sukralfat.

Zdravila Biktarvy se ne sme uporabljati sočasno z drugimi protiretrovirusnimi zdravili.

Pediatrična populacija

Pri bolnikih, starih od 3 do < 12 let, ki so 48 tednov prejeli zdravila, ki vsebujejo tenofoviralfenamid, so poročali o zmanjšanju mineralne gostote kosti ($MGK \geq 4\%$) hrbtenice in celotnega telesa brez glave (TBLH – *total body less head*) (glejte poglavje 4.8). Dolgoročni učinki sprememb MGK na rastočo kost, vključno s tveganjem za zlom, so negotovi. Pri odločanju o ustreznem spremljanju med zdravljenjem se priporoča multidisciplinarni pristop.

Pomožna snov

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

Zdravila Biktarvy se ne sme dajati skupaj z zdravili, ki vsebujejo tenofoviralfenamid, dizoproksiltenofovirat, lamivudin ali dipivoksiladefovirat in se uporabljajo za zdravljenje okužbe s HBV.

Biktegravir

Biktegravir je substrat CYP3A in UGT1A1. Sočasna uporaba biktegravirja in zdravil, ki močno inducirajo CYP3A in UGT1A1, kot sta rifampicin ali šentjanževka, lahko močno zmanjša koncentracije biktegravirja v plazmi, kar lahko povzroči izgubo terapevtskega učinka zdravila Biktarvy in razvoj odpornosti, zato je sočasna uporaba kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Sočasna uporaba biktegravirja in zdravil, ki močno zavirajo CYP3A in UGT1A1, kot je atazanavir, lahko močno poveča koncentracije biktegravirja v plazmi, zato sočasna uporaba ni priporočljiva.

Biktegravir je substrat P-gp in BCRP. Klinični pomen te lastnosti ni bil ugotovljen. Zato se pri kombinirani uporabi biktegravirja z zdravili, za katera je znano, da zavirajo P-gp in/ali BCRP (npr. makrolidi, ciklosporin, verapamil, dronedaron, glekaprevir/pibrentasvir) (glejte tudi spodnjo preglednico), priporoča previdnost.

Biktegravir *in vitro* zavira prenašalca organskih kationov 2 (OCT2 – *organic cation transporter 2*) in prenašalca za ekstruzijo več zdravil in toksinov 1 (MATE1 – *multidrug and toxin extrusion transporter*). Sočasna uporaba zdravila Biktarvy s substratom OCT2 in MATE1 metforminom niso povzročila klinično pomembnega povečanja izpostavljenosti metforminu. Zdravilo Biktarvy se lahko uporablja sočasno s substrati OCT2 in MATE1.

Biktegravir *in vivo* ni zaviralec ali induktor CYP.

Emtricitabin

Študije *in vitro* in klinične farmakokinetične študije medsebojnega delovanja zdravil kažejo, da je možnost interakcij, pri katerih posreduje CYP in vključujejo emtricitabin, z drugimi zdravili majhna. Sočasno dajanje emtricitabina z zdravili, ki se izločajo z aktivnim tubularnim izločanjem, lahko

zvišajo koncentracije emtricitabina in/ali sočasno uporabljenih zdravil. Zdravila, ki zmanjšajo delovanje ledvic, lahko zvišajo koncentracije emtricitabina.

Tenofoviralafenamid

Tenofoviralafenamid se prenaša s P-glikoproteinom (P-gp) in proteinom, odpornim na raka dojke (BCRP). Sočasno dajanje zdravila Biktarvy z zdravili, ki močno vplivajo na aktivnost P-gp in BCRP, lahko povzroči spremembe v absorpciji tenofoviralafenamida. Pričakuje se, da zdravila, ki inducirajo aktivnost P-gp (npr. rifabutin, karbamazepin, fenobarbital), zmanjšajo absorpcijo tenofoviralafenamida, kar povzroči zmanjšanje koncentracije tenofoviralafenamida v plazmi ter lahko povzroči izgubo terapevtskega učinka zdravila Biktarvy in razvoj rezistence. Sočasno dajanje zdravila Biktarvy z drugimi zdravili, ki zavirajo P-gp in BCRP, lahko poveča absorpcijo in koncentracije tenofoviralafenamida v plazmi.

Tenofoviralafenamid *in vivo* ni zaviralec ali induktor CYP3A.

Druge interakcije

Interakcije med zdravilom Biktarvy ali posamičnimi učinkovinami in sočasno uporabljenimi zdravili so navedene v preglednici 1 spodaj (povečanje je označeno z znakom »↑«, zmanjšanje z »↓«, brez spremembe z »↔«; vse meje brez učinka (No Effect Boundaries) so 70 %–143 %).

Preglednica 1: Interakcije med zdravilom Biktarvy ali posamičnimi sestavinami in drugimi zdravili

Učinkovine po terapevtskih področjih/ možen mehanizem interakcije	Učinki na koncentracije zdravil. Povprečna sprememba AUC, C _{max} , C _{min}	Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Biktarvy
PRIPRAVKI RASTLINSKEGA IZVORA		
šentjanževka (<i>Hypericum perforatum</i>) (indukcija CYP3A, UGT1A1 in P-gp)	Interakcij niso preučili z nobeno od učinkovin zdravila Biktarvy. Sočasno dajanje lahko zmanjša koncentracije biktegravirja in tenofoviralafenamida v plazmi.	Sočasno dajanje s šentjanževko je kontraindicirano zaradi učinka šentjanževke na sestavino biktegravir v zdravilu Biktarvy.
ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE INFEKCIJ		
Zdravila za zdravljenje okužb z mikobakterijami		
rifampicin (600 mg enkrat dnevno), biktegravir ¹ (indukcija CYP3A, UGT1A1 in P-gp)	biktegravir: AUC: ↓ 75 % C _{max} : ↓ 28 % Interakcije s tenofoviralafenamidom niso preučili. Sočasno dajanje rifampicina lahko zmanjša koncentracije tenofoviralafenamida v plazmi.	Sočasno dajanje je kontraindicirano zaradi učinka rifampicina na sestavino biktegravir v zdravilu Biktarvy.
rifabutin (300 mg enkrat dnevno), biktegravir ¹ (indukcija CYP3A in P-gp)	biktegravir: AUC: ↓ 38 % C _{min} : ↓ 56 % C _{max} : ↓ 20 % Interakcije s tenofoviralafenamidom niso preučili. Sočasno dajanje rifabutina lahko zmanjša koncentracije tenofoviralafenamida v plazmi.	Sočasno dajanje se ne priporoča zaradi pričakovanega zmanjšanja tenofoviralafenamida.
rifapentin (indukcija CYP3A in P-gp)	Interakcije niso preučili z nobeno od učinkovin zdravila Biktarvy. Sočasno dajanje rifapentina lahko zmanjša koncentracije biktegravirja in tenofoviralafenamida v plazmi.	Sočasno dajanje se ne priporoča.

Učinkovine po terapevtskih področjih/ možen mehanizem interakcije	Učinki na koncentracije zdravil. Povprečna sprememba AUC, C _{max} , C _{min}	Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Biktarvy
Protivirusne učinkovine proti HIV-1		
atazanavir (300 mg enkrat dnevno), kobicistat (150 mg enkrat dnevno), biktgravir ¹ (zaviranje CYP3A, UGT1A1 in P-gp/BCRP)	biktgravir: AUC: ↑ 306 % C _{max} : ↔	Sočasno dajanje se ne priporoča.
atazanavir (400 mg enkrat dnevno), biktgravir ¹ (zaviranje CYP3A in UGT1A1)	biktgravir: AUC: ↑ 315 % C _{max} : ↔	
Protivirusne učinkovine proti virusu hepatitisa C		
ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg enkrat dnevno), biktgravir/emtricitabin/tenofoviralfenamid ²	biktgravir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ emtricitabin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ tenofoviralfenamid: AUC: ↔ C _{max} : ↔ ledipasvir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ presnovek sofosbuvirja GS-331007: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Prilagoditev odmerka pri sočasni uporabi ni potrebna.

Učinkovine po terapevtskih področjih/ možen mehanizem interakcije	Učinki na koncentracije zdravil. Povprečna sprememba AUC, C _{max} , C _{min}	Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Biktarvy
sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (400/100/100 + 100 mg ³ enkrat dnevno), biktgravir/emtricitabin/tenofoviralaftenamid (zaviranje P-gp/BCRP)	biktgravir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ emtricitabin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ tenofoviralaftenamid: AUC: ↑ 57 % C _{max} : ↑ 28 % sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ presnovek sofosbuvirja GS-331007: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ velpatasvir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ voksilaprevir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Prilagoditev odmerka pri sočasni uporabi ni potrebna.
Antimikotiki		
vorikonazol (300 mg dvakrat dnevno), biktgravir ¹ (zaviranje CYP3A)	biktgravir: AUC: ↑ 61 % C _{max} : ↔	Prilagoditev odmerka pri sočasni uporabi ni potrebna.
itrakonazol posakonazol (zaviranje P-gp/BCRP)	Interakcije niso preučili z nobeno od učinkovin zdravila Biktarvy. Sočasno dajanje itrakonazola ali posakonazola lahko poveča koncentracije biktgravirja v plazmi.	
Makrolidi		
azitromicin klaritromicin (zaviranje P-gp)	Interakcij niso preučili. Sočasno dajanje azitromicina ali klaritromicina lahko poveča koncentracije biktgravirja v plazmi.	Priporoča se previdnost zaradi možnih učinkov teh zdravil na sestavino biktgravir v zdravilu Biktarvy.
ANTIKONVULZIVI		
karbamazepin (titriran s 100 mg na 300 mg dvakrat dnevno), emtricitabin/ tenofoviralaftenamid ⁴ (indukcija CYP3A, UGT1A1 in P-gp)	tenofoviralaftenamid: AUC: ↓ 54 % C _{max} : ↓ 57 % Interakcije niso preučili z biktgravirjem. Sočasno dajanje karbamazepina lahko zmanjša koncentracije biktgravirja v plazmi.	Sočasno dajanje se ne priporoča.

Učinkovine po terapevtskih področjih/ možen mehanizem interakcije	Učinki na koncentracije zdravil. Povprečna sprememba AUC, C _{max} , C _{min}	Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Biktarvy
okskarbazepin fenobarbital fenitoin (indukcija CYP3A, UGT1A1 in P-gp)	Interakcije niso preučili z nobeno od učinkovin zdravila Biktarvy. Sočasno dajanje okskarbazepina, fenobarbitala ali fenitoina lahko zmanjša koncentracije biktegravirja in tenofoviralafenamida v plazmi.	Sočasno dajanje se ne priporoča.
ANTACIDI, DODATKI IN PUFRANA ZDRAVILA		
suspenzije antacidov, ki vsebujejo magnezij/aluminij (20 ml enkratni odmerki ⁵), biktegravir (kelacija s polivalentnimi kationi)	biktegravir (suspenzija antacida 2 uri prej, na tešče): AUC: ↓ 52 % C_{max}: ↓ 58 % biktegravir (suspenzija antacida po 2 urah, na tešče): AUC: ↔ C_{max}: ↔ biktegravir (sočasno dajanje, na tešče): AUC: ↓ 79 % C_{max}: ↓ 80 % biktegravir (sočasno dajanje s hrano): AUC: ↓ 47 % C_{max}: ↓ 49 %	<i>Za nenoseče bolnice:</i> Zdravilo Biktarvy se ne sme jemati sočasno z antacidi ali dodatki, ki vsebujejo magnezij in/ali aluminij, zaradi pričakovanega bistvenega zmanjšanja izpostavljenosti biktegravirju (glejte poglavje 4.4). Zdravilo Biktarvy je treba dati vsaj 2 uri pred uporabo antacidov ali dodatkov, ki vsebujejo magnezij in/ali aluminij, ali s hrano 2 uri po njihovi uporabi. <i>Za noseče bolnice:</i> Zdravilo Biktarvy je treba dati vsaj 2 uri pred uporabo ali 6 ur po uporabi antacidov ali dodatkov, ki vsebujejo aluminij in/ali magnezij, ne glede na hrano.
Cink (kelacija s polivalentnimi kationi)	Interakcije niso preučili z nobeno od učinkovin zdravila Biktarvy. Sočasno dajanje lahko zmanjša koncentracije biktegravirja v plazmi.	<i>Za nenoseče bolnice:</i> Zdravilo Biktarvy se daje vsaj 2 uri pred uporabo peroralnih zdravil ali dodatkov, ki vsebujejo cink, ali kadar koli skupaj s hrano. <i>Za noseče bolnice:</i> Zdravilo Biktarvy je treba dati vsaj 2 uri pred uporabo ali 6 ur po uporabi peroralnih zdravil ali dodatkov, ki vsebujejo cink. Druga možnost je, da se zdravilo Biktarvy in peroralna zdravila ali dodatki, ki vsebujejo cink, dajejo kadar koli skupaj s hrano.

Učinkovine po terapevtskih področjih/ možen mehanizem interakcije	Učinki na koncentracije zdravil. Povprečna sprememba AUC, C _{max} , C _{min}	Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Biktarvy
železov fumarat (324 mg enkratni odmerek), biktegravir (kelacija s polivalentnimi kationi)	biktegravir (sočasno dajanje, na tešče): AUC: ↓ 63 % C _{max} : ↓ 71 % biktegravir (sočasno dajanje s hrano): AUC: ↔ C _{max} : ↓ 25 %	<i>Za nenoseče bolnice:</i> Zdravilo Biktarvy se daje vsaj 2 uri pred uporabo peroralnih zdravil ali dodatkov, ki vsebujejo železo, ali kadar koli skupaj s hrano. <i>Za noseče bolnice:</i> Zdravilo Biktarvy je treba dati vsaj 2 uri pred uporabo ali 6 ur po uporabi peroralnih zdravil ali dodatkov, ki vsebujejo železo. Druga možnost je, da se zdravilo Biktarvy in peroralna zdravila ali dodatki, ki vsebujejo železo, dajejo kadar koli skupaj s hrano.
kalcijev karbonat (1.200 mg enkratni odmerek), biktegravir (kelacija s polivalentnimi kationi)	biktegravir (sočasno dajanje, na tešče): AUC: ↓ 33 % C _{max} : ↓ 42 % biktegravir (sočasno dajanje s hrano): AUC: ↔ C _{max} : ↔	<i>Za nenoseče bolnice:</i> Zdravilo Biktarvy in peroralna zdravila ali dodatki, ki vsebujejo kalcij, se lahko jemljejo skupaj, ne glede na hrano. <i>Za noseče bolnice:</i> Zdravilo Biktarvy je treba dati vsaj 2 uri pred uporabo ali 6 ur po uporabi peroralnih zdravil ali dodatkov, ki vsebujejo kalcij. Druga možnost je, da se zdravilo Biktarvy in peroralna zdravila ali dodatki, ki vsebujejo kalcij, dajejo kadar koli skupaj s hrano.
sukralfat (kelacija s polivalentnimi kationi)	Interakcije niso preučili z nobeno od učinkovin zdravila Biktarvy. Sočasno dajanje lahko zmanjša koncentracije biktegravirja v plazmi.	Sočasno dajanje se ne priporoča.
ANTIDEPRESIVI		
sertralin (50 mg enkratni odmerek), tenofovirafenamid ⁶	tenofovirafenamid: AUC: ↔ C _{max} : ↔ sertralin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Interakcije z biktegravirjem in emtricitabinom se ne pričakujejo.	Prilagoditev odmerka pri sočasni uporabi ni potrebna.
IMUNOSUPRESIVI		
ciklosporin (i.v. ali peroralna uporaba) (zaviranje P-gp)	Interakcije niso preučili z nobeno od učinkovin zdravila Biktarvy. Ne pričakuje se, da bi sočasna uporaba ciklosporina (i.v. ali peroralna uporaba) povečala koncentracije biktegravirja in tenofovirafenamida v plazmi.	Sočasno dajanje ciklosporina (i.v. ali peroralna uporaba) se ne priporoča. Če je ta kombinacija potrebna, se priporoča klinično in biološko spremljanje, zlasti delovanja ledvic.

Učinkovine po terapevtskih področjih/ možen mehanizem interakcije	Učinki na koncentracije zdravil. Povprečna sprememba AUC, C _{max} , C _{min}	Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Biktarvy
PERORALNI ANTIDIABETIKI		
metformin (500 mg dvakrat dnevno), biktgravir/emtricitabin/tenofovirafenamid (zaviranje OCT2/MATE1)	metformin: AUC: ↑ 39 % C _{min} : ↑ 36 % C _{max} : ↔	Po sočasni uporabi pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic prilagoditev odmerka ni potrebna. Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic je treba razmisliti o natančnem spremljanju ob uvedbi sočasnega dajanja biktgravirja in metformina zaradi povečanega tveganja za laktacidozo pri teh bolnikih. Po potrebi je treba razmisliti o prilagoditvi odmerka metformina.
PERORALNI KONTRACEPTIVI		
norgestimat (0,180/0,215/0,250 mg enkrat dnevno)/etinilestradiol (0,025 mg enkrat dnevno), biktgravir ¹	norelgestromin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Prilagoditev odmerka pri sočasni uporabi ni potrebna.
norgestimat (0,180/0,215/0,250 mg enkrat dnevno), etinilestradiol (0,025 mg enkrat dnevno), emtricitabin/tenofovirafenamid ⁴	norgestrel: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ etinilestradiol: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	
SEDATIVI/HIPNOTIKI		
midazolam (2 mg, peroralni sirup, enkratni odmerek), biktgravir/emtricitabin/tenofovirafenamid	midazolam: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Prilagoditev odmerka pri sočasni uporabi ni potrebna.

1 Ta študija je bila izvedena z enkratnim odmerkom biktgravirja 75 mg.

2 Ta študija je bila izvedena z biktgravirjem/emtricitabinom/tenofovirafenamidom 75/200/25 mg enkrat dnevno

3 Študija, izvedena z dodatnim voksilaprevirjem 100 mg za doseganje pričakovane izpostavljenosti voksilaprevirju pri bolnikih, okuženih z virusom HIV.

4 Ta študija je bila opravljena z emtricitabinom/tenofovirafenamidom 200/25 mg enkrat dnevno.

5 Antacid največje jakosti je vseboval 80 mg aluminijevega hidroksida, 80 mg magnezijevega hidroksida in 8 mg simetikona na ml.

6 Ta študija je bila opravljena z elvitegravirjem/kobicistatom/emtricitabinom/tenofovirafenamidom 150/150/200/10 mg enkrat dnevno.

Po podatkih iz študij medsebojnega delovanja, opravljenih z učinkovinami zdravila Biktarvy, se ne pričakujejo nobena klinično pomembna medsebojna delovanja, kadar se zdravilo Biktarvy uporablja v kombinaciji z naslednjimi zdravili: amlodipin, atorvastatin, buprenorfin, drospirenon, famciklovir, famotidin, flutikazon, metadon, nalokson, norbuprenorfin, omeprazol ali rosuvastatin.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Večje število podatkov o uporabi emtricitabina ali tenofovirafenamida pri nosečnicah (več kot 1000 izidov nosečnosti) ne kaže na njuno malformacijsko ali fetoneonatalno toksičnost. Manjše število podatkov o uporabi biktgravirja pri nosečnicah (med 300 in 1000 izidov nosečnosti) ne kaže na njegovo malformacijsko ali fetoneonatalno toksičnost.

Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov emtricitabina na parametre plodnosti, nosečnost, razvoj plodu, porod ali postnatalni razvoj. Študije biktegravirja in tenofoviralaafenamida, uporabljenih ločeno, na živalih niso pokazale škodljivih učinkov na parametre plodnosti, nosečnost ali razvoj plodu (glejte poglavje 5.3).

V študiji, opravljeni pri nosečnicah, ki so prejemale zdravilo Biktarvy, so bile izpostavljenosti biktegravirju, emtricitabinu in tenofoviralaafenamidu med nosečnostjo nižje (glejte poglavje 5.2).

Zato se sme zdravilo Biktarvy med nosečnostjo uporabljati, če možne koristi upravičujejo možno tveganje za plod. Poleg tega je treba skrbno spremljati virusno obremenitev v skladu z uveljavljenimi smernicami zdravljenja.

Dojenje

Ni znano, ali se biktegravir izloča v materino mleko. Emtricitabin se izloča v materino mleko. Glede na objavljene podatke se nizke ravni tenofoviralaafenamida izločajo v materino mleko. Relativni odmerek za dojenčka (RID - *relative infant dose*) se ocenjuje na manj kot 0,1 % za telesno maso prilagojenega odmerka za mater. V študijah na živalih so biktegravir odkrili v plazmi dojenih podganjih mladičev, verjetno zaradi prisotnosti biktegravirja v mleku, brez učinka na dojene mladiče.

Podatki o učinku vseh učinkovin zdravila Biktarvy na novorojenčke so nezadostni, zato se zdravilo Biktarvy med dojenjem ne sme uporabljati.

Da se prepreči prenos virusa HIV na dojenčka, je priporočljivo, da ženske, ki živijo z virusom HIV, ne dojijo.

Plodnost

Podatkov o učinkih uporabe zdravila Biktarvy na sposobnost razmnoževanja pri ljudeh ni. Študije na živalih ne kažejo na učinke biktegravirja, emtricitabina ali tenofoviralaafenamida na parjenje ali plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Biktarvy lahko ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnike je treba obvestiti, da so med zdravljenjem z učinkovinami zdravila Biktarvy poročali o omotici (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

V kliničnih študijah s predhodno nezdravljenimi bolniki, ki so dobivali zdravilo Biktarvy, so bili neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali v dvojno slepi fazi (v 144. tednu), glavobol (5 %), driska (5 %) in navzea (4 %).

Seznam neželenih učinkov

Ocena neželenih učinkov temelji na podatkih o varnosti vseh študij z zdravilom Biktarvy faze 2 in 3 ter iz izkušenj v obdobju trženja zdravila. Neželeni učinki v preglednici 2 so naštetih po organskih sistemih in pogostnosti. Pogostnost je definirana kot sledi: pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) in redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$).

Preglednica 2: Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice¹

Pogostnost	Neželeni učinek
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	
Občasni:	anemija ²
<i>Psihiatrične motnje</i>	
Pogosti:	depresija, nenavadne sanje
Občasni:	samomorilno razmišljanje, poskus samomora (zlasti pri bolnikih z depresijo ali psihiatričnimi boleznimi v anamnezi), anksioznost, motnje spanja
<i>Bolezni živčevja</i>	
Pogosti:	glavobol, omotičnost
<i>Bolezni prebavil</i>	
Pogosti:	driska, navzea
Občasni:	bruhanje, bolečine v trebuhu, dispepsija, flatulenca
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>	
Občasni:	hiperbilirubinemija
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	
Občasni:	angioedem ^{3,4} , izpuščaj, pruritus, urtikarija ⁴
Redki:	Stevens-Johnsonov sindrom ⁵
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>	
Občasni:	artralgijs
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	
Pogosti:	utrujenost
<i>Preiskave</i>	
Pogosti:	povečana telesna masa

- 1 Razen angioedema, anemije, urtikarije in Stevens-Johnsonovega sindroma (glejte opombe 2–5) so vse neželene učinke opredelili v kliničnih študijah zdravila Biktarvy. Pogostnosti so izpeljali iz dvojno slepe faze (v 144. tednu) kliničnih študij zdravila Biktarvy 3. faze pri predhodno nezdravljenih bolnikih (GS-US-380-1489 in GS-US-380-1490).
- 2 Tega neželenega učinka niso opazili v kliničnih študijah zdravil, ki vsebujejo emtricitabin + tenofoviralfenamid, temveč je bil opredeljen v kliničnih študijah ali izkušnjah v obdobju trženja za emtricitabin pri uporabi z drugimi protiretrovirusnimi zdravili.
- 3 Ta neželeni učinek je bil opredeljen v okviru nadzora za zdravila, ki vsebujejo emtricitabin, v obdobju trženja zdravil.
- 4 Ta neželeni učinek je bil opredeljen v okviru nadzora za zdravila, ki vsebujejo tenofoviralfenamid, v obdobju trženja zdravil.
- 5 Ta neželeni učinek je bil opredeljen v okviru nadzora za zdravilo Biktarvy v obdobju trženja zdravila. Pogostnost je bila izračunana na podlagi 3/X, pri čemer je X kumulativno število preiskovancev, izpostavljenih zdravilu Biktarvy v kliničnih preskušanjih (N = 3963).

Opis izbranih neželenih učinkov

Presnovni parametri

Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi (glejte poglavje 4.4).

Sindrom imunske reaktivacije

Pri s HIV okuženih bolnikih s hudo imunsko pomanjkljivostjo lahko ob uvedbi CART nastane vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične okužbe. Poročali so tudi o pojavu avtoimunskih bolezni (kot sta Gravesova bolezen in avtoimunske hepatitis), vendar pa je poročani čas do pojava različen in se ti dogodki lahko pojavijo več mesecev po uvedbi zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Osteonekroza

Opisani so bili primeri osteonekroze, še zlasti pri bolnikih s splošno znanimi dejavniki tveganja, napredovalo boleznijo HIV ali dolgotrajno izpostavljenostjo CART. Pogostnost tega ni znana (glejte poglavje 4.4).

Spremembe serumskega kreatinina

Biktegravir dokazano zvišuje serumski kreatinin zaradi zaviranja tubularne sekrecije kreatinina, vendar te spremembe ne veljajo za klinično pomembne, saj ne spremenijo hitrosti glomerularne filtracije. Zvišanje serumskega kreatinina se je pojavilo do 4. tedna zdravljenja in je ostalo stabilno do

konca 144. tedna. V študijah GS-US-380-1489 in GS-US-380-1490 se je mediana vrednost (Q1; Q3) kreatinina v serumu od izhodišča do 144. tedna pri skupini z zdravilom Biktarvy povečala za 0,11 (0,03; 0,19) mg/dl (9,7 [2,7; 16,8] μ mol/l), pri skupini z abakavirjem/dolutegravirjem/lamivudinom za 0,11 (0,04; 0,19) mg/dl (9,7 [3,5; 16,8] μ mol/l) in pri skupini z dolutegravirjem + emtricitabinom/tenofovirafenamidom za 0,12 (0,06; 0,21) mg/dl (10,6 [5,3; 18,6] μ mol/l). V kliničnih študijah pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Biktarvy, do konca 144. tedna ni bilo prekinitev zaradi neželenih učinkov na ledvice.

Spremembe bilirubina

V študijah GS-US-380-1489 in GS-US-380-1490 so opazili povečane vrednosti skupnega bilirubina pri 17 % predhodno nezdravljenih bolnikov, ki so dobivali zdravilo Biktarvy do konca 144. tedna. Povečanja so bila pretežno 1. stopnje (12 %) in 2. stopnje (4 %) ($\geq 1,0$ do 2,5-kratnik zgornje meje normale [ULN – *Upper Limit of Normal*]) ter niso bila povezana z jetrnimi neželenimi učinki ali drugimi laboratorijskimi nenormalnostmi, povezanimi z jetri. Pet bolnikov, ki so prejeli zdravilo Biktarvy (1 %), je imelo povečane vrednosti bilirubina 3. stopnje, za katere so ocenili, da niso povezane s študijskim zdravilom. Do konca 144. tedna v kliničnih študijah z zdravilom Biktarvy ni bilo prekinitev zdravljenja zaradi neželenih učinkov na jetra.

Pediatrična populacija

Varnost zdravila Biktarvy so ocenili v odprti klinični študiji (GS-US-380-1474) pri 50 s HIV-1 okuženih mladostnikih, starih od 12 do < 18 let in s telesno maso ≥ 35 kg, do konca 96. tedna (48-tedenska glavna faza in 48-tedensko podaljšanje), pri 50 otrocih, starih od 6 do < 12 let in s telesno maso ≥ 25 kg, do konca 96. tedna (48-tedenska glavna faza in 48-tedensko podaljšanje) in pri 22 otrocih, starih ≥ 2 leti in s telesno maso od ≥ 14 do < 25 kg, do konca 24. tedna. V tej študiji pri pediatričnih preiskovancih, ki živijo s HIV-1, starih 2 leti in več, v primerjavi z odraslimi preiskovanci, ki živijo s HIV-1 niso opazili novih neželenih učinkov. V tej študiji niso zbirali podatkov o mineralni gostoti kosti. Pri pediatričnih bolnikih, ki so 48 tednov prejeli druga zdravila, ki vsebujejo tenofovirafenamid, so poročali o zmanjšanju MGK hrbtenice in TBLH za ≥ 4 % (glejte poglavje 4.4).

Druge posebne populacije

Bolniki s sočasno okužbo s hepatitisom B

Pri 16 bolnikih, sočasno okuženih s HIV/HBV, ki so dobivali zdravilo Biktarvy (8 predhodno nezdravljenih bolnikov s HIV/HBV v študiji GS-US-380-1490; 8 odraslih s supresijo HIV/HBV v študiji GS-US-380-1878), je bil profil varnosti zdravila Biktarvy podoben kot pri bolnikih, okuženih samo s HIV-1 (glejte poglavje 5.1).

Starejši

Študiji GS-US-380-1844, GS-US-380-1878 in namenska študija GS-US-380-4449 pri bolnikih, starih ≥ 65 let (ocena 86 s HIV-1 okuženih preiskovancev z virološko supresijo, starih ≥ 65 let), so vključevale 111 bolnikov, starih ≥ 65 let, ki so dobili zdravilo Biktarvy. Pri teh bolnikih niso opazili razlik v profilu varnosti zdravila Biktarvy.

Bolniki z ledvično okvaro

Varnost emtricitabina in tenofovirafenamida so ocenili v odprti klinični študiji (GS-US-292-1825) z enim krakom, v kateri je 55 bolnikov z virusno supresijo, okuženih z virusom HIV-1, s končno ledvično odpovedjo ($eGFR_{CG} < 15$ ml/min) na kronični hemodializi 96 tednov prejelo emtricitabin + tenofovirafenamid v kombinaciji z elvitegravirjem + kobicistatom kot kombinacijo tablet s fiksno odmerkom. V podaljšani fazi študije GS-US-292-1825 je 10 bolnikov prešlo na zdravilo Biktarvy za 48 tednov. V tej študiji pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo na kronični hemodializi niso ugotovili dodatnih neželenih učinkov (glejte poglavje 4.4 in 5.2).

Nosečnost

Zdravilo Biktarvy so ocenili v klinični študiji pri 33 nosečih odraslih z virološko supresijo (HIV-1 RNA < 50 kopij/ml), okuženih z virusom HIV-1, ki so jim dajali zdravilo Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg enkrat na dan od drugega ali tretjega trimesečja do časa po porodu. Novih

varnostnih izsledkov v primerjavi z znanim varnostnim profilom zdravila Biktarvy pri odraslih, okuženih z virusom HIV-1, niso ugotovili.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru prevelikega odmerka je treba pri bolniku nadzorovati znake toksičnosti (glejte poglavje 4.8). Zdravljenje prevelikega odmerka zdravila Biktarvy načeloma predstavljajo podporni ukrepi, vključno s spremljanjem vitalnih znakov in opazovanjem kliničnega stanja bolnika.

Specifičnega antidota za preveliko odmerjanje zdravila Biktarvy ni. Ker se biktegravir močno veže na beljakovine v plazmi, ni verjetno, da bi hemodializa ali peritonealna dializa odstranila pomembno količino učinkovine. Emtricitabin se lahko odstrani s hemodializo, ki odstrani približno 30 % odmerka emtricitabina v 3 urah dialize, ki se začne v 1,5 ure od odmerjanja emtricitabina. Tenofovir se učinkovito odstrani s hemodializo s koeficientom ekstrakcije približno 54 %. Ni znano, ali se lahko emtricitabin oziroma tenofovir odstranita s peritonealno dializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravilo za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij, zdravila za zdravljenje infekcij s HIV, kombinacije, oznaka ATC: J05AR20

Mehanizem delovanja in farmakodinamični učinki

Biktegravir je zaviralec prenosa zapisa integraze, (INSTI – *integrase strand transfer inhibitor*), ki se veže na aktivno mesto integraze in zavira vgradnjo retrovirusne deoksiribonukleinske kisline (DNA), ki je bistvena za replikacijski cikel HIV. Biktegravir deluje proti HIV-1 in HIV-2.

Emtricitabin je nukleozidni zaviralec reverzne transkriptaze (NRTI – *nucleoside reverse transcriptase inhibitor*) in analog 2'-deoksicitidina. Celični encimi fosforilirajo emtricitabin v emtricitabin trifosfat. Emtricitabin trifosfat zavira podvajanje HIV z vgraditvijo v virusno DNA z reverzno transkriptazo (RT) HIV, kar povzroči prekinitev verige DNA. Emtricitabin je aktiven proti HIV-1, HIV-2 in HBV.

Tenofoviralafenamid je nukleotidni zaviralec reverzne transkriptaze (NtRTI – *nucleotide reverse transcriptase inhibitor*) in fosfonoamidatno predzdravilo tenofovirja (analog 2'-deoksiadenozin monofosfata). Tenofoviralafenamid prodira v celice in je zaradi večje stabilnosti v plazmi in aktivacije v celici s hidrolizo s pomočjo katepsina A bolj učinkovit kot dizoproksiltenofovirat pri koncentriranju tenofovirja v mononuklearnih celicah v periferni krvi (PBMC – *peripheral blood mononuclear cells*) (vključno z limfociti in drugimi ciljnim celicami HIV) in makrofagih. Znotrajcelični tenofovir se nato fosforilira v farmakološko aktivni presnovek tenofovir difosfat. Tenofovir difosfat zavira podvajanje HIV z vgraditvijo v virusno DNA z RT HIV, kar povzroči prekinitev verige DNA. Tenofovir je aktiven proti HIV-1, HIV-2 in HBV.

Protivirusna aktivnost *in vitro*

Protivirusna aktivnost biktegravirja proti laboratorijskim in kliničnim izolatom HIV-1 je bila ocenjena v limfoblastoidnih celičnih linijah, PBMC, primarnih monocitnih/makrofagnih celicah in T-limfocitih CD4+. Vrednosti 50-odstotno učinkovite koncentracije (EC₅₀) za biktegravir so bile v razponu od

< 0,05 do 6,6 nM. Za protein prilagojena vrednost EC_{95} biktegravirja je bila 361 nM (0,162 µg/ml) za divji tip virusa HIV-1. Biktegravir je pokazal protivirusno aktivnost v celični kulturi proti skupini HIV-1 (M, N, O), vključno s podtipi A, B, C, D, E, F in G (vrednosti EC_{50} so bile v razponu < 0,05 do 1,71 nM), in aktivnost proti HIV-2 (EC_{50} = 1,1 nM).

Protivirusna aktivnost emtricitabina proti laboratorijskim in kliničnim izolatom HIV-1 je bila ocenjena v limfoblastoidnih celičnih linijah, celični liniji MAGI CCR5 in PBMC. Vrednosti EC_{50} za emtricitabin so bile v razponu od 0,0013 do 0,64 µM. Emtricitabin je pokazal protivirusno aktivnost v celični kulturi proti podtipom A, B, C, D, E, F, in G virusa HIV-1 (vrednosti EC_{50} so bile v razponu od 0,007 do 0,075 µM) in aktivnost proti virusu HIV-2 (vrednosti EC_{50} so bile v razponu od 0,007 do 1,5 µM).

Protivirusna aktivnost tenofoviralafenamida proti laboratorijskim in kliničnim izolatom virusa HIV-1 podtipa B je bila ocenjena v limfoblastoidnih celičnih linijah, PBMC, primarnih monocitnih/makrofagnih celicah in T-limfocitih CD4+. Vrednosti EC_{50} za tenofoviralafenamid so bile v razponu od 2,0 do 14,7 nM. Tenofoviralafenamid je pokazal protivirusno aktivnost v celični kulturi vseh skupin HIV-1 (M, N in O), vključno s podtipi A, B, C, D, E, F in G (vrednosti EC_{50} so bile v razponu od 0,10 do 12,0 nM) in je pokazal aktivnost proti virusu HIV-2 (vrednosti EC_{50} so bile v razponu od 0,91 do 2,63 nM).

Rezistenca

In vitro

V celični kulturi so bili selekcionirani izolati HIV-1 z zmanjšano občutljivostjo na biktegravir. V eni selekcionirani kulturi so se pojavile aminokislinske substitucije M50I in R263K; fenotipska občutljivost na biktegravir je bila zmanjšana za 1,3-krat za M50I, 2,2-krat za R263K in 2,9-krat za M50I + R263K. V drugi selekcionirani kulturi so se pojavile aminokislinske substitucije T66I in S153F; fenotipska občutljivost na biktegravir se je spremenila za 0,4-krat za T66I, 1,9-krat za S153F in 0,5-krat za T66I + S153F.

V celični kulturi so bili izbrani izolati HIV-1 z zmanjšano občutljivostjo na emtricitabin in mutacijo M184V/I v RT HIV-1.

V celični kulturi so bili izbrani izolati HIV-1 z zmanjšano občutljivostjo na tenofoviralafenamid in mutacijo K65R v RT HIV-1; poleg tega so prehodno opazili mutacijo K70E v HIV-1 RT. Izolati HIV-1 z mutacijo K65R imajo nizko zmanjšano občutljivost za abakavir, emtricitabin, tenofovir in lamivudin. *In vitro* študije selekcije rezistence na zdravilo s tenofoviralafenamidom niso pokazale razvoja rezistence visoke stopnje po podaljšanju kulture.

In vivo

Pri predhodno nezdravljenih bolnikih (študiji GS-US-380-1489 in GS-US-380-1490) do konca 144. tedna dvojno slepe faze ali 96. tedna odprte podaljšane faze noben bolnik, ki je dobival zdravilo Biktarvy, s HIV-1 RNA ≥ 200 kopij/ml v času potrjene virusne neodzivnosti ali ob predčasni prekinitvi zdravljenja s študijskim zdravilom ni imel HIV-1 z genotipsko ali fenotipsko rezistenco na biktegravir, emtricitabin ali tenofoviralafenamid v končni populacijski analizi rezistence (n = 11 s podatki). Ob vstopu v študijo je imel en predhodno nezdravljen bolnik obstoječe mutacije Q148H + G140S, povezane z rezistenco na INSTI, in je imel HIV-1 RNA < 50 kopij/ml od 4. do 144. tedna. Poleg tega je imelo šest bolnikov predhodno obstoječo mutacijo T97A, povezano z rezistenco na INSTI; vsi so imeli HIV-1 RNA < 50 kopij/ml v 144. tednu ali ob zadnjem obisku.

Pri bolnikih z virološko supresijo (študiji GS-US-380-1844 in GS-US-380-1878) noben bolnik, ki je prejemal zdravilo Biktarvy, s HIV-1 RNA ≥ 200 kopij/ml v času potrjene virusne neodzivnosti, v 48. tednu ali ob predčasni prekinitvi zdravljenja s študijskim zdravilom ni imel HIV-1 z genotipsko ali fenotipsko rezistenco na biktegravir, emtricitabin ali tenofoviralafenamid v končni populacijski analizi rezistence (n = 2).

Navzkrižna rezistenca

Občutljivost biktegravirja so testirali za 64 kliničnih izolatov, rezistentnih na INSTI (20 z eno substitucijo in 44 z 2 ali več substitucijami). Med njimi so imeli izolati z enojno ali dvojno mutacijo, ki niso imeli Q148H/K/R, in 10 od 24 izolatov s Q148H/K/R z dodatno substitucijo, povezano z rezistenco INSTI, $\leq 2,5$ -krat zmanjšano občutljivost na biktegravir; $> 2,5$ -krat zmanjšana občutljivost na biktegravir je bila ugotovljena za 14 od 24 izolatov, ki so vsebovali substitucijo G140A/C/S in Q148H/R/K v integrasi. Med temi je imelo 9 od 14 izolatov dodatne mutacije na L74M, T97A ali E138A/K. V ločeni študiji so imele lokacijsko usmerjene mutante z G118R za 3,4-krat, T97A + G118R pa za 2,8-krat zmanjšano občutljivost za biktegravir. Pomen teh podatkov o navzkrižni rezistenci *in vitro* je treba v klinični praksi še ugotoviti.

Biktegravir je pokazal ekvivalentno protivirusno aktivnost proti 5 na nenukleozidne zaviralce reverzne transkriptaze (NNRTI)-rezistentnim, 3 na NRTI-rezistentnim in 4 na zaviralce proteaze (PI)-rezistentnim mutiranim klonom HIV-1 v primerjavi s sevom divjega tipa.

Virusi, rezistentni na emtricitabin, s substitucijo M184V/I, so bili navzkrižno rezistentni na lamivudin, vendar so ohranili občutljivost za didanozin, stavudin, tenofovir in zidovudin.

Mutaciji K65R in K70E povzročita manjšo občutljivost za abakavir, didanozin, lamivudin, emtricitabin in tenofovir, vendar ohranita občutljivost za zidovudin. Proti več nukleozidom rezistenten HIV-1 z dvojno insercijsko mutacijo T69S ali mutacijskim kompleksom Q151M, vključno s K65R, je pokazal zmanjšano občutljivost za tenofovirafenamid.

Klinični podatki

Učinkovitost in varnost zdravila Biktarvy pri predhodno nezdravljenih odraslih bolnikih, okuženih z virusom HIV-1, temelji na 48-tedenskih in 144-tedenskih podatkih iz dveh randomiziranih, dvojno slepih študij, nadzorovanih z učinkovino, GS-US-380-1489 (n = 629) in GS-US-380-1490 (n = 645). Poleg tega so na voljo dodatni podatki o učinkovitosti in varnosti pri odraslih, ki so v neobvezni podaljšani fazi teh študij po 144. tednu odprto prejemali zdravilo Biktarvy dodatnih 96 tednov (n = 1.025).

Učinkovitost in varnost zdravila Biktarvy pri odraslih bolnikih z virusno supresijo, okuženih z virusom HIV-1, temelji na 48-tedenskih podatkih iz randomizirane, dvojno slepe študije, nadzorovane z učinkovino, GS-US-380-1844 (n = 563); in iz randomizirane, odprte študije, nadzorovane z učinkovino, GS-US-380-1878 (n = 577).

Predhodno nezdravljeni bolniki, okuženi z virusom HIV-1

V študiji GS-US-380-1489 so bolnike randomizirali v razmerju 1:1 za biktegravir/emtricitabin/tenofovirafenamid (B/F/TAF) (n = 314) ali abakavir/dolutegravir/lamivudin (600/50/300 mg) (n = 315) enkrat dnevno. V študiji GS-US-380-1490 so bolnike randomizirali v razmerju 1:1 za B/F/TAF (n = 320) ali dolutegravir + emtricitabin/tenofovirafenamid (50 + 200/25 mg) (n = 325) enkrat dnevno.

V študijah GS-US-380-1489 in GS-US-380-1490 je bila povprečna starost 35 let (razpon 18–77), 89 % je bilo moških, 58 % je bilo belcev, 33 % je bilo črncev in 3 % so bili Azijci. Štiriindvajset odstotkov (24 %) bolnikov je bilo španskega/latinskoameriškega porekla. Prevalenca različnih podtipov je bila primerljiva v vseh treh skupinah zdravljenja, pri čemer je v obeh skupinah prevladoval podtip B; 11 % jih ni bilo podtipov B. Povprečna izhodiščna vrednost HIV-1 RNA v plazmi je bila 4,4 log₁₀ kopij/ml (razpon 1,3–6,6). Povprečno število celic CD4⁺ ob izhodišču je bilo 460 celic/mm³ (razpon 0–1.636) in 11 % je imelo število celic CD4⁺ manj kot 200 celic/mm³. 18 % bolnikov je imelo izhodiščno virusno obremenitev več kot 100.000 kopij/ml. V obeh študijah so bolnike stratificirali glede na HIV-1 RNA ob izhodišču (manj kot ali enako 100.000 kopij/ml, več kot 100.000 kopij/ml do manj kot ali enako 400.000 kopij/ml in več kot 400.000 kopij/ml), na število celic CD4⁺ (manj kot 50 celic/ μ l, 50-199 celic/ μ l ali več kot ali enako 200 celic/ μ l), ter po regiji (ZDA ali zunaj ZDA).

Izidi zdravljenja za študiji GS-US-380-1489 in GS-US-380-1490 do konca 48. in 144. tedna so predstavljeni v preglednici 3.

Preglednica 3: Združeni virološki izidi študij GS-US-380-1489 in GS-US-380-1490 v 48. tednu^a in 144. tednu^b

	48. teden			144. teden		
	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 kopij/ml	91 %	93 %	93 %	82 %	84 %	84 %
Razlika zdravljenja (95 % IZ) B/F/TAF v primerjavi s primerjalnim zdravilom	-	-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 kopij/ml^f	3 %	3 %	1 %	3 %	3 %	3 %
Brez viroloških podatkov v oknu 48. ali 144. tedna	6 %	4 %	6 %	16 %	13 %	13 %
Prekinitev uporabe študijskega zdravila zaradi neželenega učinka ali smrti ^g	< 1 %	1 %	1 %	2 %	2 %	3 %
Prekinitev uporabe študijskega zdravila zaradi drugih razlogov in nazadnje razpoložljivi HIV-1 RNA < 50 kopij/ml ^h	4 %	3 %	4 %	13 %	11 %	9 %
V oknu podatki manjkajo, a uporablja študijsko zdravilo	2 %	< 1 %	1 %	1 %	< 1 %	1 %
Delež (%) bolnikov s HIV-1 RNA < 50 kopij/ml po podskupini						
Po izhodiščni virusni obremenitvi						
≤ 100.000 kopij/ml	92 %	94 %	93 %	82 %	86 %	84 %
> 100.000 kopij/ml	87 %	90 %	94 %	79 %	74 %	83 %
Število celic CD4 ⁺ ob izhodišču						
< 200 celic/mm ³	90 %	81 %	100 %	80 %	69 %	91 %
≥ 200 celic/mm ³	91 %	94 %	92 %	82 %	86 %	83 %
HIV-1 RNA < 20 kopij/ml	85 %	87 %	87 %	78 %	82 %	79 %

ABC = abakavir DTG = dolutegravir 3TC = lamivudin F/TAF = emtricitabin/tenofoviralfenamid

a Okno v 48. tednu je med 295. in 378. dnevom (vključno z njima).

b Okno v 144. tednu je med 967. in 1050. dnevom (vključno z njima).

c Združeno iz študije GS-US-380-1489 (n = 314) in študije GS-US-380-1490 (n = 320).

d Študija GS-US-380-1489.

e Študija GS-US-380-1490.

f Vključuje bolnike, ki so imeli v oknu 48. ali 144. tedna ≥ 50 kopij/ml; bolnike, ki so predčasno prekinili sodelovanje zaradi pomanjkanja ali izgube učinka (n = 0), bolnike, ki so sodelovanje prekinili zaradi drugih razlogov, kot so neželeni učinki, smrt ali pomanjkanje ali izguba učinka (B/F/TAF n = 12 in 15; ABC/DTG/3TC n = 2 in 7; DTG+F/TAF n = 3 in 6 v 48. oz. 144. tednu), in so imeli v času prekinitve virološko vrednost ≥ 50 kopij/ml.

- g Vključuje bolnike, ki so prenehali sodelovati zaradi neželenih učinkov ali smrti, kadar koli od 1. dne do časovnega okna, če zaradi tega v določenem oknu ni bilo viroloških podatkov o zdravljenju.
- h Vključuje bolnike, ki so sodelovanje prekinili zaradi drugih razlogov, kot so neželeni učinki, smrt ali pomanjkanje ali izguba učinka, npr. umik soglasja, izgubljeni za spremljanje itd.

Učinkovitost B/F/TAF pri doseganju HIV-1 RNA < 50 kopij/ml tako v 48. kot tudi 144. tednu ni bila slabša v primerjavi z abakavirjem/dolutegravirjem/lamivudinom in dolutegravirjem + emtricitabinom/tenofovirafenamidom. Izidi zdravljenja med skupinami zdravljenja so bili podobni v podskupinah glede na starost, spol, raso, virusno obremenitev ob izhodišču, število celic CD4+ ob izhodišču in regijo.

V študijah GS-US-380-1489 in GS-US-380-1490 je bilo povprečno povečanje števila celic CD4+ od izhodišča do 144. tedna 288, 317 oz. 289 celic/mm³ za združene skupine B/F/TAF, abakavirja/dolutegravirja/lamivudina oz. dolutegravirja + emtricitabina/tenofovirafenamida.

V neobvezni 96-tedenski odprti podaljšani fazi študij GS-US-380-1489 in GS-US-380-1490 so bolniki dosegli in ohranjali visoke stopnje virološke supresije.

Bolniki z virološko supresijo, okuženi z virusom HIV-1

V študiji GS-US-380-1844 so učinkovitost in varnost prehoda z režima dolutegravir + abakavir/lamivudin ali abakavir/dolutegravir/lamivudin na B/F/TAF ocenili v randomizirani, dvojno slepi študiji odraslih z virološko supresijo (HIV-1 RNA < 50 kopij/ml), okuženih z virusom HIV-1 (n = 563). Bolniki so morali biti na izhodiščnem režimu pred vstopom v študijo vsaj 3 mesece stabilno supresirani (HIV-1 RNA < 50 kopij/ml). Bolniki so bili randomizirani v razmerju 1:1 za prehod na B/F/TAF ob izhodišču (n = 282) ali za nadaljevanje izhodiščnega protiretrovirusnega režima (n = 281). Bolniki so bili povprečno stari 45 let (razpon 20–71), 89 % je bilo moških, 73 % je bilo belcev in 22 % je bilo črncev. Sedemnajst odstotkov (17 %) bolnikov je bilo hispanškega/latinskoameriškega porekla. Prevalenca različnih podtipov HIV-1 je bila primerljiva v vseh skupinah zdravljenja, pri čemer je v obeh skupinah prevladoval podtip B; 5 % jih ni bilo podtipov B. Povprečno število celic CD4+ ob izhodišču je bilo 723 celic/mm³ (razpon 124–2.444).

V študiji GS-US-380-1878 so učinkovitost in varnost prehoda z abakavirja/lamivudina ali emtricitabina/dizoproksiltenofovirijevega fumarata (200/300 mg) plus atazanavir ali darunavir (okrepljen s kobicistatom ali ritonavirjem) v primerjavi z B/F/TAF ocenili v randomizirani, odprti študiji odraslih bolnikov z virološko supresijo, okuženih z virusom HIV-1 (n = 577). Bolniki so morali biti na izhodiščnem režimu vsaj 6 mesecev stabilno supresirani in niso smeli biti predhodno zdravljeni z nobenim INSTI. Bolniki so bili randomizirani v razmerju 1:1 za prehod na B/F/TAF (n = 290) ali za nadaljevanje izhodiščnega protiretrovirusnega režima (n = 287). Bolniki so bili povprečno stari 46 let (razpon 20–79), 83 % je bilo moških, 66 % je bilo belcev in 26 % je bilo črncev. Devetnajst odstotkov (19 %) bolnikov je bilo hispanškega/latinskoameriškega porekla. Povprečno število celic CD4+ ob izhodišču je bilo 663 celic/mm³ (razpon 62–2582). Prevalenca različnih podtipov je bila primerljiva v vseh skupinah zdravljenja, pri čemer je v obeh skupinah prevladoval podtip B; 11 % jih ni bilo podtipov B. Bolniki so bili stratificirani glede na predhodni režim zdravljenja. Ob izhodišču je 15 % bolnikov prejelo abakavir/lamivudin plus atazanavir ali darunavir (okrepljen s kobicistatom ali ritonavirjem) in 85 % bolnikov je prejelo emtricitabin/dizoproksiltenofovirijev fumarat plus atazanavir ali darunavir (okrepljen s kobicistatom ali ritonavirjem).

Izidi zdravljenja za študijo GS-US-380-1844 in študijo GS-US-380-1878 do konca 48. tedna so predstavljeni v preglednici 4.

Preglednica 4: Virološki izidi študij GS-US-380-1844 in GS-US-380-1878 v 48. tednu^a

	Študija GS-US-380-1844		Študija GS-US-380-1878	
	B/F/TAF (n = 282)	ABC/DTG/3TC (n = 281)	B/F/TAF (n = 290)	Izhodiščni režim na podlagi ATV ali DRV (n = 287)
HIV-1 RNA < 50 kopij/ml	94 %	95 %	92 %	89 %
Razlika zdravljenja (95-% IZ)	-1,4 % (-5,5 % do 2,6 %)		3,2 % (-1,6 % do 8,2 %)	
HIV-1 RNA ≥ 50 kopij/ml^b	1 %	< 1 %	2 %	2 %
Razlika zdravljenja (95-% IZ)	0,7 % (-1,0 % do 2,8 %)		0,0 % (-2,5 % do 2,5 %)	
Brez viroloških podatkov v oknu 48. tedna	5 %	5 %	6 %	9 %
Prekinitev uporabe študijskega zdravila zaradi neželenega učinka ali smrti in nazadnje razpoložljivi HIV-1 RNA < 50 kopij/ml	2 %	1 %	1 %	1 %
Prekinitev uporabe študijskega zdravila zaradi drugih razlogov in nazadnje razpoložljivi HIV-1 RNA < 50 kopij/ml	2 %	3 %	3 %	7 %
V oknu podatki manjkajo, a uporablja študijsko zdravilo	2 %	1 %	2 %	2 %

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

a Okno v 48. tednu je med 295. in 378. dnevom (vključno z njima).

b Vključuje bolnike, ki so imeli v oknu 48. tedna ≥ 50 kopij/ml; bolnike, ki so predčasno prekinili sodelovanje zaradi pomanjkanja ali izgube učinka, bolnike, ki so sodelovanje prekinili zaradi drugih razlogov, kot so neželeni učinki, smrt ali pomanjkanje ali izguba učinka, in so imeli v času prekinitve virološko vrednost ≥ 50 kopij/ml.

c Vključuje bolnike, ki so sodelovanje prekinili zaradi drugih razlogov kot so neželeni učinki, smrt ali pomanjkanje ali izguba učinka, npr. umik soglasja, izgubljeni za spremljanje itd.

V nobeni od študij ni bila učinkovitost B/F/TAF slabša od kontrolnega režima. Izidi zdravljenja med skupinami zdravljenja so bili podobni v podskupinah glede na starost, spol, raso in regijo.

V študiji GS-US-380-1844 je bila povprečna sprememba števila celic CD4⁺ od izhodišča v 48. tednu -31 celic/mm³ pri bolnikih, ki so prešli na B/F/TAF, in 4 celice/mm³ pri bolnikih, ki so ostali na abakavirju/dolutegravirju/lamivudinu. V študiji GS-US-380-1878 je bila povprečna sprememba števila celic CD4⁺ od izhodišča v 48. tednu 25 celic/mm³ pri bolnikih, ki so prešli na B/F/TAF, in 0 celic/mm³ pri bolnikih, ki so ostali na izhodiščnem režimu.

Bolniki s sočasno okužbo s HIV in HBV

Število bolnikov s sočasno okužbo s HIV in HBV, zdravljenih z B/F/TAF, je omejeno. V študiji GS-US-380-1490 je bilo 8 bolnikov s sočasno okužbo s HIV/HBV ob izhodišču randomiziranih za prejemanje B/F/TAF. V 48. tednu je bilo 7 bolnikov HBV-supresiranih (HBV DNA < 29 i.e./ml) in so imeli HIV-1 RNA < 50 kopij/ml. Podatki za enega bolnika za HBV DNA v 48. tednu so manjkali. V 144. tednu je bilo 5 bolnikov HBV-supresiranih in so imeli HIV-1 RNA < 50 kopij/ml. Podatki za HBV DNA v 144. tednu za tri bolnike so manjkali (1 je bil izgubljen za spremljanje od 48. tedna, 1 je bil izgubljen za spremljanje po 72. tednu, 1 pa je bil izgubljen za spremljanje po 120. tednu).

V študiji GS-US-380-1878 je v 48. tednu 100 % (8/8) bolnikov s sočasno okužbo s HIV/HBV ob izhodišču v kraku z B/F/TAF ohranilo HBV DNA < 29 i.e./ml (manjkajoče = izključena analiza) in HIV RNA < 50 kopij/ml.

Nosečnost

V študiji GS-US-380-5310 so ocenili farmakokinetiko, učinkovitost in varnost B/F/TAF enkrat na dan v odprti klinični študiji pri nosečih odraslih z virološko supresijo, okuženih z virusom HIV-1, od drugega ali tretjega trimesečja do časa po porodu (n = 33). Vseh 32 odraslih preizkušank, ki so zaključile študijo, je ohranilo virološko supresijo med nosečnostjo, ob porodu in do 18. tedna po porodu. Mediana (Q1, Q3) števila celic CD4⁺ ob izhodišču je bila 558 (409; 720) celic/μl, mediana sprememba (Q1, Q3) celic CD4⁺ od izhodišča do 12. tedna po porodu pa je bila 159 (27; 296) celic/μl.

Vseh 29 udeleženi novorojenčkov je imelo ob rojstvu in/ali pri 4 do 8 tednih starosti negativne/nezaznavne rezultate PCR HIV-1.

Pediatrična populacija

V študiji GS-US-380-1474 so ocenili farmakokinetiko, varnost in učinkovitost B/F/TAF pri otrocih in mladostnikih z virološko supresijo in HIV, starih od 12 do < 18 let (≥ 35 kg) ($n = 50$), starih od 6 do < 12 let (≥ 25 kg) ($n = 50$) in starih ≥ 2 leti (od ≥ 14 do < 25 kg) ($n = 22$).

Kohorta 1: mladostniki z virološko supresijo ($n = 50$; od 12 do < 18 let; ≥ 35 kg)

Bolniki v kohorti 1 so imeli povprečno starost 14 let (razpon: od 12 do 17) in povprečno izhodiščno telesno maso 51,7 kg (razpon: od 35 do 123), 64 % jih je bilo ženskega spola, 27 % Azijcev in 65 % črncev. Mediana števila celic CD4+ ob izhodišču je bila 750 celic/mm³ (razpon: od 337 do 1207), mediana odstotka CD4+ pa je bila 33 % (razpon: od 19 % do 45 %).

Po prehodu na B/F/TAF je 98 % (49/50) bolnikov iz kohorte 1 v 48. tednu ohranilo supresijo (HIV-1 RNA < 50 kopij/ml). Povprečna sprememba števila celic CD4+ od izhodišča do 48. tedna je bila -22 celic/mm³. Dva od 50 preiskovancev sta do 48. tedna izpolnjevala merila za vključitev v populacijo za analizo rezistence. Do 48. tedna niso zaznali nastale rezistence proti B/F/TAF.

Kohorta 2: otroci z virološko supresijo ($n = 50$; od 6 do < 12 let; ≥ 25 kg)

Bolniki v kohorti 2 so imeli povprečno starost 10 let (razpon: od 6 do 11) in povprečno izhodiščno telesno maso 31,9 kg (razpon: od 25 do 69), 54 % jih je bilo ženskega spola, 22 % Azijcev in 72 % črncev. Mediana števila celic CD4+ ob izhodišču je bila 898 celic/mm³ (razpon od 390 do 1.991), mediana odstotka CD4+ pa je bila 37 % (razpon: od 19 % do 53 %).

Po prehodu na B/F/TAF je 98 % (49/50) bolnikov iz kohorte 2 v 48. tednu ohranilo supresijo (HIV-1 RNA < 50 kopij/ml). Povprečna sprememba števila celic CD4+ od izhodišča do 48. tedna je bila -40 celic/mm³. Noben bolnik do 48. tedna ni bil primeren za analizo rezistence.

Kohorta 3: otroci z virološko supresijo ($n = 22$; ≥ 2 leti; od ≥ 14 kg do < 25 kg)

Bolniki v kohorti 3 so imeli povprečno starost 5 let (razpon: od 3 do 9) in povprečno izhodiščno telesno maso 18,8 kg (razpon: od 14 do 24), 50 % jih je bilo ženskega spola, 23 % Azijcev in 73 % črncev. Mediana števila celic CD4+ ob izhodišču je bila 962 celic/mm³ (razpon od 365 do 1.986), mediana odstotka CD4+ pa je bila 32 % (razpon: od 24 % do 46 %).

Po prehodu na B/F/TAF je 91 % (20/22) bolnikov iz kohorte 3 v 24. tednu ohranilo supresijo (HIV-1 RNA < 50 kopij/ml). Povprečna sprememba števila celic CD4+ od izhodišča do 24. tedna je bila -126 celic/mm³, povprečna sprememba odstotka CD4+ od izhodišča do 24. tedna pa je bila 0,2 % (razpon: od -7,7 % do 7,5 %). Noben bolnik do 24. tedna ni bil primeren za analizo rezistence.

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Biktarvy za eno ali več podskupin pediatrične populacije za zdravljenje okužbe z virusom HIV-1 pri ljudeh (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Biktegravir se po peroralni uporabi absorbira, z največjo koncentracijo v plazmi 2,0 do 4,0 ure po dajanju B/F/TAF. Glede na pogoje na tešče je dajanje B/F/TAF z obrokom z zmerno vsebnostjo maščobe (~ 600 kcal, 27 % maščobe) ali veliko vsebnostjo maščobe (~ 800 kcal, 50 % maščobe) povzročilo povečanje AUC (24 %) za biktegravir. Ta skromna sprememba se ne smatra kot klinično pomembna, zato se lahko B/F/TAF daje s hrano ali brez nje.

Po peroralnem dajanju B/F/TAF odraslim, okuženim s HIV-1, s hrano ali brez nje, so bili povprečni farmakokinetični parametri večkratnih odmerkov (CV %) za biktgravir $C_{\max} = 6,15 \mu\text{g/ml}$ (22,9 %), $AUC_{\tau} = 102 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (26,9 %) in $C_{\text{trough}} = 2,61 \mu\text{g/ml}$ (35,2 %).

Emtricitabin se po peroralni uporabi hitro in obsežno absorbira, z največjimi koncentracijami v plazmi od 1,5 do 2,0 uri po uporabi B/F/TAF. Povprečna absolutna biološka uporabnost emtricitabina iz 200 mg trdih kapsul je bila 93 %. Dajanje emtricitabina s hrano ni vplivalo na sistemsko izpostavljenost emtricitabinu, zato se lahko B/F/TAF daje s hrano ali brez nje.

Po peroralnem dajanju B/F/TAF odraslim, okuženim s HIV-1, s hrano ali brez nje, so bili povprečni farmakokinetični parametri večkratnih odmerkov (CV %) za emtricitabin $C_{\max} = 2,13 \mu\text{g/ml}$ (34,7 %), $AUC_{\tau} = 12,3 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (29,2 %) in $C_{\text{trough}} = 0,096 \mu\text{g/ml}$ (37,4 %).

Po peroralnem dajanju se tenofoviralfenamid hitro absorbira in doseže največjo koncentracijo v plazmi v roku 0,5 do 2,0 uri po dajanju B/F/TAF. Glede na pogoje na tešče je dajanje tenofoviralfenamida z obrokom z zmerno vsebnostjo maščobe (~ 600 kcal, 27 % maščobe) in veliko vsebnostjo maščobe (~ 800 kcal, 50 % maščobe) povzročilo povečanje AUC_{last} za 48 % oz. 63 %. Ta skromna sprememba se ne smatra kot klinično pomembna, zato se lahko B/F/TAF daje s hrano ali brez nje.

Po peroralnem dajanju B/F/TAF odraslim, okuženim s HIV-1, s hrano ali brez nje, so bili povprečni farmakokinetični parametri večkratnih odmerkov (CV %) za tenofoviralfenamid $C_{\max} = 0,121 \mu\text{g/ml}$ (15,4 %) in $AUC_{\tau} = 0,142 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (17,3 %).

Porazdelitev

In vitro je bila vezava biktgravirja na humane plazemske proteine > 99 % (prosta frakcija ~ 0,25 %). Razmerje med koncentracijo biktgravirja v človeški krvi in plazmi *in vitro* je bilo 0,64.

In vitro je bila vezava emtricitabina na humane plazemske proteine manj kot 4 % in je neodvisna od koncentracije v razponu od 0,02 do 200 $\mu\text{g/ml}$. Med najvišjo koncentracijo v plazmi je bilo povprečno razmerje med koncentracijo emtricitabina v plazmi in krvi ~ 1,0 in povprečno razmerje med koncentracijo emtricitabina v spermi in plazmi ~ 4,0.

In vitro je bila vezava tenofovirata na humane plazemske proteine < 0,7 % in je neodvisna od koncentracije v razponu od 0,01 do 25 $\mu\text{g/ml}$. *Ex vivo* vezava tenofoviralfenamida na humane plazemske proteine v vzorcih, odvzetih med kliničnimi študijami, je bila približno 80 %.

Biotransformacija

Presnova je glavna pot očistka za biktgravir pri ljudeh. Študije fenotipizacije *in vitro* so pokazale, da biktgravir primarno presnavljata CYP3A in UGT1A1. Po enkratnem peroralnem odmerku [^{14}C] -biktgravirja je ~ 60 % odmerka iz blata vključevalo nespremenjeno izhodno spojino, desfluoro-hidroksi-BIC-cistein-konjugat, in druge manj pomembne oksidativne presnovke. Iz urina so izolirali 35 % odmerka. Pretežno so ga sestavljali glukuronidi biktgravirja in drugi manj pomembni oksidativni presnovki in njihovi konjugati faze II. Ledvični očistek nespremenjene izhodne spojine je bil minimalen.

Po dajanju [^{14}C] -emtricitabina so celotni odmerek emtricitabina izolirali iz urina (~ 86 %) in blata (~ 14 %). 13 % odmerka so izolirali v urinu kot tri domnevne presnovke. Biotransformacija emtricitabina vključuje oksidacijo tiolnega dela molekule, pri čemer nastanejo 3'-sulfoksid diastereomere (~ 9 % odmerka), in konjugacijo z glukuronsko kislino, pri čemer nastane 2'-O-glukuronid (~ 4 % odmerka). Drugih presnovkov ni bilo mogoče opredeliti.

Presnova je glavna pot izločanja tenofoviralfenamida pri ljudeh in predstavlja > 80 % peroralnega odmerka. Študije *in vitro* so pokazale, da se tenofoviralfenamid presnavlja v tenofovir (glavni presnovek) s pomočjo katapsina A v PBMC (vključno z limfociti in drugimi ciljnim celicami HIV) in

makrofagih ter s karboksilesterazo-1 v hepatocitih. *In vivo* se tenofoviralafenamid hidrolizira v celicah v tenofovir (glavni presnovek), ki se fosforilizira v aktivni presnovek tenofovir difosfat. V kliničnih študijah pri ljudeh je 25 mg peroralni odmerek tenofoviralafenamida povzročil > 4-krat višje koncentracije tenofovir difosfata v PBMC in > 90 % nižje koncentracije tenofovirja v plazmi v primerjavi z 245 mg peroralnim odmerkom dizoproksiltenofovira.

Izločanje

Biktegravir se primarno izloča z jetrno presnovo. Ledvično izločanje nespremenjenega biktegravirja je manj pomembna pot (~1 % odmerka). Razpolovni čas biktegravirja v plazmi je bil 17,3 ure.

Emtricitabin se primarno izloča z ledvicami, z glomerularno filtracijo in aktivno tubularno sekrecijo. Razpolovni čas emtricitabina v plazmi je bil približno 10 ur.

Tenofoviralafenamid se pretežno izloča po presnovi v tenofovir. Tenofoviralafenamid in tenofovir imata mediani razpolovni čas v plazmi 0,51 oz. 32,37 ur. Tenofovir se iz telesa izloča z ledvicami, s pomočjo glomerularne filtracije in aktivnega tubularnega izločanja. Ledvično izločanje nespremenjenega tenofoviralafenamida je manj pomembna pot, z < 1 % odmerka, izločenega v urinu.

Linearnost

Farmakokinetika večkratnega odmerjanja biktegravirja je sorazmerna z odmerkom v razponu odmerka od 25 do 100 mg. Farmakokinetika večkratnega odmerjanja emtricitabina je sorazmerna z odmerkom v razponu odmerka od 25 do 200 mg. Izpostavljenosti tenofoviralafenamidu so sorazmerne z odmerkom v razponu odmerka od 8 mg do 125 mg.

Druge posebne populacije

Jetrna okvara

Klinično pomembnih sprememb v farmakokinetiki biktegravirja pri preskušancih z zmerno jetrno okvaro niso opazili. Farmakokinetičnih lastnosti emtricitabina pri bolnikih z jetrno okvaro niso proučevali, vendar jetrni encimi emtricitabina ne presnavljajo v pomembnem obsegu, zato je vpliv jetrne okvare verjetno omejen. Klinično pomembnih sprememb v farmakokinetiki tenofoviralafenamida ali njegovega presnovka tenofovirja pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo jetrno okvaro niso opazili.

Ledvična okvara:

Huda ledvična okvara (ocenjeni očistek kreatinina ≥ 15 in < 30 ml/minuto)

Klinično pomembnih razlik v farmakokinetičnih lastnostih biktegravirja, tenofoviralafenamida ali tenofovirja med zdravimi osebami in preskušanci s hudo ledvično okvaro (ocenjeni CrCl med ≥ 15 ml/min in < 30 ml/min) v študijah 1. faze niso opazili. V ločeni študiji 1. faze emtricitabina samega je bila povprečna sistemska izpostavljenost emtricitabinu večja pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (CrCl < 30 ml/min) (33,7 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) kot pri preskušancih z normalnim delovanjem ledvic (11,8 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$). Varnost zdravila Biktarvy pri osebah z ocenjenim očistkom kreatinina med ≥ 15 ml/min in < 30 ml/min ni bila dokazana.

Končna ledvična odpoved (ocenjeni očistek kreatinina < 15 ml/minuto)

Izpostavljenosti emtricitabinu in tenofovirju pri 12 bolnikih s končno ledvično odpovedjo (ocenjeni CrCl < 15 ml/min) na kronični hemodializi, ki so v študiji GS-US-292-1825 prejeli emtricitabin + tenofoviralafenamid v kombinaciji z elvitegravirjem + kobicistatom kot kombinacijo tablet s fiksnim odmerkom, so bile značilno višje kot pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic. Pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo na kronični hemodializi niso opazili klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki tenofoviralafenamida v primerjavi s tistimi z normalno ledvično funkcijo. V podaljšani fazi študije GS-US-292-1825 so pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo, ki so prejeli zdravilo Biktarvy, opazili nižjo vrednosti C_{trough} biktegravirja v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic, vendar ta razlika ni bila obravnavana kot klinično pomembna. V tej študiji pri

bolnikov s končno ledvično odpovedjo na kronični hemodializi niso ugotovili dodatnih neželenih učinkov (glejte poglavje 4.8).

Farmakokinetičnih podatkih o biktegravirju, emtricitabinu ali tenofoviralfenamidu pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo (ocenjeni CrCl < 15 ml/min), ki niso na kronični hemodializi, ni. Varnost zdravila Biktarvy pri teh bolnikih ni bila dokazana.

Starost, spol in rasa

Farmakokinetike biktegravirja, emtricitabina in tenofovirja pri starejših (≥ 65 let starosti) niso povsem ocenili. Populacijske analize z združenimi farmakokinetičnimi podatki iz študij z odraslimi niso razkrile klinično pomembnih razlik zaradi starosti, spola ali rase pri izpostavljenosti biktegravirju, emtricitabinu ali tenofoviralfenamidu.

Pediatrična populacija

Povprečna C_{max} biktegravirja ter izpostavljenosti emtricitabinu in tenofoviralfenamidu ($AUC_{in}/ali C_{max}$), dosežene pri 50 otrocih, starih od 6 do < 12 let (≥ 25 kg), ki so prejeli 50-mg/200-mg/25-mg odmerek B/F/TAF, ter pri 22 otrocih, starih ≥ 2 leti (od ≥ 14 do < 25 kg), ki so prejeli 30-mg/120-mg/15-mg odmerek B/F/TAF, v študiji GS-US-380-1474 so bile na splošno višje kot izpostavljenosti pri odraslih. Izpostavljenosti biktegravirju, emtricitabinu, tenofoviralfenamidu in tenofovirju, in pri otrocih, mladostnikih in odraslih so predstavljene v preglednici 5.

Preglednica 5: Izpostavljenosti biktegravirju, emtricitabinu, tenofoviralfenamidu in tenofovirju pri otrocih, mladostnikih in odraslih

	Otroci, stari ≥ 2 leti, od ≥ 14 do < 25 kg ^a	Otroci, stari od 6 do < 12 let, ≥ 25 kg ^a	Mladostniki, stari od 12 do < 18 let, ≥ 35 kg ^a	Odrasli ^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)	N/A	N/A	N/A	N/A
TFV				
AUC_{tau} (ng•h/ml)	326,6 (23,8)	427,7 (28,5)	333,5 (31,5)	292,6 (27,4) ⁱ
C_{max} (ng/ml)	21,9 (29,2)	35,5 (89,0)	24,0 (64,2)	15,2 (26,1) ⁱ
C_{tau} (ng/ml)	10,3 (30,5) ^c	14,0 (30,2) ^d	11,1 (32,4)	10,6 (28,5) ⁱ

BIC = biktegravir; FTC = emtricitabin; TAF = tenofoviralfenamid fumarat; TFV = tenofovir

N/A = ni relevantno (not applicable); % KV = odstotek koeficienta variacije

Podatki so predstavljeni v obliki povprečja (% KV).

a Podatki intenzivnega ocenjevanja farmakokinetike iz študije GS-US-380-1474

b Podatki intenzivnega ocenjevanja farmakokinetike iz študij GS-US-380-1489, GS-US-380-1490, GS-US-380-1844, GS-US-380-1878 za farmakokinetične izpostavljenosti BIC, FTC in TAF in podatki populacijske farmakokinetike iz študij GS-US-292-0104 in GS-US-292-0111 za farmakokinetične izpostavljenosti TFV

c n = 11

d n = 24

e n = 22

f n = 23

g n = 75

h n = 74

i n = 841

Nosečnost

Izpostavljenosti biktegravirju, emtricitabinu in tenofoviralfenamidu v plazmi so bile med nosečnostjo nižje kot po porodu, izpostavljenosti po porodu pa so bile na splošno višje kot pri nenosečih odraslih (preglednica 6). Izpostavljenosti v drugem in tretjem trimesečju so bile na splošno podobne; izpostavljenosti so bile na splošno podobne tudi v 6. in 12. tednu po porodu. Na podlagi razmerja med izpostavljenostjo biktegravirju, emtricitabinu in tenofoviralfenamidu ter odzivom nanje, spremembe izpostavljenosti med nosečnostjo ne veljajo za klinično pomembne, vendar pa se pri nosečih bolnicah priporočajo posebne specifične prilagoditve odmerka sočasno uporabljenih peroralnih zdravil ali dodatkov, ki vsebujejo polivalentne katione (glejte poglavje 4.5).

Preglednica 6: Farmakokinetični parametri v stanju dinamičnega ravnovesja za biktegravir, emtricitabin in tenofoviralfenamid pri nosečnicah z virološko supresijo, okuženih z virusom HIV, v tretjem trimesečju in 12. tednu po porodu v primerjavi z zgodovinskimi podatki pri nenosečih odraslih, okuženih z virusom HIV-1

Parameter Povprečje (% KV)	Tretje trimesečje (N = 30)	12. teden po porodu (N = 32)	Nenoseči odrasli, okuženi z virusom HIV-1
Biktegravir			
C_{max} (µg na ml)	5,37 (25,9)	11,0 (24,9)	6,15 (22,9) ^b
AUC_{tau} (µg•h na ml)	60,2 (29,1)	148 (28,5)	102 (26,9) ^b
Nevezani AUC_{tau}^a (µg•h na ml)	0,219 (33,9)	0,374 (32,2)	N/A
C_{trough} (µg na ml)	1,07 (41,7)	3,64 (34,1)	2,61 (35,2) ^b
Emtricitabin			
C_{max} (µg na ml)	2,59 (26,5)	3,36 (26,9)	2,13 (34,7) ^c
AUC_{tau} (µg•h na ml)	10,4 (20,3)	15,3 (21,9)	12,3 (29,2) ^c
C_{trough} (µg na ml)	0,05 (27,2)	0,08 (33,7)	0,096 (37,4) ^c
Tenofoviralfenamid			
C_{max} (µg na ml)	0,27 (42,1)	0,49 (52,5)	0,121 (15,4) ^d
AUC_{tau} (µg•h na ml)	0,21 (45,0)	0,30 (31,8)	0,142 (17,3) ^d
Nevezan AUC_{tau}^a (µg•h na ml)	0,016 (28,4)	0,017 (23,4)	N/A

KV = koeficient variacije; N/A = ni podatka (not available)

a Izračunano s korekcijo posameznih ocen AUC_{tau} glede na % nevezane frakcije.

b Na podlagi analize populacijske farmakokinetike v študijah 1489, 1490, 1844 in 1878; N = 1193.

c Na podlagi analize intenzivne farmakokinetike v študijah 1489, 1490, 1844 in 1878; N = 77.

d Na podlagi analize populacijske farmakokinetike v študijah 1489 in 1490; N = 486.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V običajnih testih genotoksičnosti biktegravir ni bil mutagen ali klastogen.

Biktegravir ni bil kancerogen niti v 6-mesečni študiji na transgenskih miših rasH2 (z odmerki do 100 mg/kg/dan pri samcih in 300 mg/kg/dan pri samicah, kar je povzročilo približno 15-kratno izpostavljenost pri samcih in 23-kratno izpostavljenost pri samicah v primerjavi z izpostavljenostjo pri ljudeh ob priporočenem odmerku), niti v 2-letni študiji na podganah (z odmerki do 300 mg/kg/dan, kar je povzročilo približno 31-kratno izpostavljenost pri ljudeh).

Študije biktegravirja na opicah so pokazale, da so glavni tarčni organ toksičnosti jetra. Toksičnost za jetra, žolčnik in žolčevode je bila opisana v 39-tedenski študiji pri odmerku 1000 mg/kg/dan, kar je povzročilo približno 16-kratno izpostavljenost v primerjavi z izpostavljenostjo pri ljudeh ob priporočenem odmerku, in je bila po 4-tedenskem obdobju okrevanja delno reverzibilna.

Študije biktegravirja na živalih niso pokazale dokazov teratogenosti ali vpliva na sposobnost razmnoževanja. Pri potomcih samic podgan in kuncev, ki so jim dajali biktegravir med brejostjo, ni bilo opaziti toksikološko pomembnih učinkov na opazovane dogodke, kar zadeva razvoj ploda.

Predklinični podatki za emtricitabin na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala, vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Emtricitabin je pokazal majhen kancerogeni potencial pri miših in podganah.

Predklinične študije tenofoviralafenamida pri podganah in psih so pokazale, da sta primarna ciljna organa toksičnosti kosti in ledvice. Toksičen vpliv na kosti so opazili kot zmanjšano mineralno gostoto kosti pri podganah in psih pri izpostavljenostih tenofovirju, ki so bile vsaj 43-krat večje kot izpostavljenost, pričakovana pri dajanju B/F/TAF. Minimalna infiltracija histiocitov je bila prisotna v očesu psov pri izpostavljenosti tenofoviralafenamidu in tenofovirju, ki je bila približno 14- oz. 43-krat večja od pričakovane po dajanju B/F/TAF.

V običajnih testih genotoksičnosti tenofoviralafenamid ni bil mutagen ali klastogen.

Zaradi manjše izpostavljenosti tenofovirju pri podganah in miših po dajanju tenofoviralafenamida v primerjavi z dizoproksiltenofoviratom so študije kancerogenosti in peri- ter postnatalne študije pri podganah izvedli samo z dizoproksiltenofoviratom. V običajnih študijah kancerogenega potenciala in vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja se ni pokazalo posebno tveganje za človeka. Študije o vplivu na sposobnost razmnoževanja pri podganah in kuncih niso pokazale učinkov na parjenje, plodnost, nosečnost ali plod. Vendar pa je dizoproksiltenofovirat zmanjšal indeks viabilnosti in telesno maso mladičev v peri- in postnatalni študiji toksičnosti pri odmerkih, toksičnih za mater.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

mikrokristalna celuloza (E460)
premreženi natrijev karmelozat (E468)
magnezijev stearat (E470b)

Filmska obloga

polivinilalkohol (E203)
titanov dioksid (E171)
makrogol (E1521)
smukec (E553b)
rdeči železov oksid (E172)
črni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Plastenka

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago. Platenko shranjujte tesno zaprto. Ne uporabljajte, če je folija čez odprtino plastenke poškodovana ali če manjka.

Pretisni omot

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago. Ne uporabljajte, če je folija čez pretisni omot poškodovana ali predrta.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Na voljo so naslednje konfiguracije pakiranja:

Plastenka

Zdravilo Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg in 50 mg/200 mg/25 mg tablete sta pakirani v belo platenko iz polietilena visoke gostote (HDPE) s polipropilensko, za otroke varno zaporko z navojem in zatesnjeno z indukcijsko aktivirano aluminijasto folijo, ki vsebuje 30 filmsko obloženih tablet. Vsaka platenka vsebuje silikagelsko sušilno sredstvo in poliestrsko vato.

- Škatla z 1 platenko s po 30 filmsko obloženimi tabletami.
- Škatla s po 90 (3 plastenke po 30) filmsko obloženimi tabletami.

Pretisni omot

Zdravilo Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg je lahko pakirano v pretisne omote s folijo iz polivinilklorida/polietilena/poliklorotrifluoretilena (PVC/PE/PCTFE), zatesnjeno na material za pokrove iz aluminijaste folije, pri čemer vsak predelek pretisnega omota vsebuje molekularno mrežno sušilno sredstvo.

- Škatla s po 30 filmsko obloženimi tabletami (4 x dvojni pretisni trakovi, ki vsebujejo po 7 filmsko obloženih tablet, in 1 x dvojni pretisni trak, ki vsebuje po 2 filmsko obloženi tabletami).
- Škatla s po 90 (3 pretisni omoti po 30) filmsko obloženimi tabletami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 21. junij 2018

Datum zadnjega podaljšanja: 10. januar 2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI**OZNAČEVANJE NA PLASTENKI IN ŠKATLI****1. IME ZDRAVILA**

Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg filmsko obložene tablete
biktegravir/emtricitabin/tenofoviralfenamid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje natrijev biktegravir v količini, ki ustreza 30 mg biktegravirja, 120 mg emtricitabina in tenofoviralfenamid fumarat v količini, ki ustreza 15 mg tenofoviralfenamida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

30 filmsko obloženih tablet

90 (3 plastenke po 30) filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago. **Plastenko shranjujte tesno zaprto.**

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/18/1289/005 30 filmsko obloženih tablet
EU/1/18/1289/006 90 (3 plastenke po 30) filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI

Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg [samo na zunanji ovojnini]

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako. [Samo na zunanji ovojnini]

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC {števila}
SN {števila}
NN {števila}

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI**OZNAČEVANJE NA PLASTENKI IN ŠKATLI****1. IME ZDRAVILA**

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg filmsko obložene tablete
biktegravir/emtricitabin/tenofoviralfenamid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje natrijev biktegravir v količini, ki ustreza 50 mg biktegravirja, 200 mg emtricitabina in tenofoviralfenamid fumarat v količini, ki ustreza 25 mg tenofoviralfenamida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

30 filmsko obloženih tablet

90 (3 plastenke po 30) filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago. **Plastenko shranjujte tesno zaprto.**

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/18/1289/001 30 filmsko obloženih tablet
EU/1/18/1289/002 90 (3 plastenke po 30) filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg [samo na zunanji ovojnini]

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako. [Samo na zunanji ovojnini]

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC {številk}
SN {številk}
NN {številk}
[Samo na zunanji ovojnini]

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA POSAMEZNEGA PAKIRANJA S PRETISNIM OMOTOM****1. IME ZDRAVILA**

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg filmsko obložene tablete
biktegravir/emtricitabin/tenofoviralfenamid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje natrijev biktegravir v količini, ki ustreza 50 mg biktegravirja, 200 mg emtricitabina in tenofoviralfenamid fumarat v količini, ki ustreza 25 mg tenofoviralfenamida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

30 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/18/1289/003 30 filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI

Biktarvy [Samo na zunanji ovojnini]

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC {števila}
SN {števila}
NN {števila}

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA S PRETISNIMI OMOTI (VKLJUČNO Z »MODRIM OKENCEM«)

1. IME ZDRAVILA

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg filmsko obložene tablete
biktegravir/emtricitabin/tenofoviralfenamid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje natrijev biktegravir v količini, ki ustreza 50 mg biktegravirja, 200 mg emtricitabina in tenofoviralfenamid fumarat v količini, ki ustreza 25 mg tenofoviralfenamida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

Skupno pakiranje: 90 (3 pretisni omoti po 30) filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/18/1289/004 90 (3 pretisni omoti po 30) filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI

Biktarvy [Samo na zunanji ovojnini]

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC {števila}
SN {števila}
NN {števila}

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

**VMESNA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA S PRETISNIM OMOTOM (BREZ
»MODREGA OKENCA«)**

1. IME ZDRAVILA

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg filmsko obložene tablete
biktegravir/emtricitabin/tenofoviralfenamid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje natrijev biktegravir v količini, ki ustreza 50 mg biktegravirja, 200 mg emtricitabina in tenofoviralfenamid fumarat v količini, ki ustreza 25 mg tenofoviralfenamida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

30 filmsko obloženih tablet. Sestavni del skupnega pakiranja. Ni za posamično prodajo.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/18/1289/004 90 (3 pretisni omoti po 30) filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI

Biktarvy [Samo na zunanji ovojnini]

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT (pretisni omot, ki vsebuje 7 tablet)

1. IME ZDRAVILA

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg tablete
biktegravir/emtricitabin/tenofovirafenamid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Gilead Sciences Ireland UC

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PON
TOR
SRE
ČET
PET
SOB
NED

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT (pakiranje s pretisnim omotom, ki vsebuje 2 tableti)

1. IME ZDRAVILA

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg tablete
biktegravir/emtricitabin/tenofoviralfenamid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Gilead Sciences Ireland UC

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Dan Vključen podčrtan prazen prostor.
Dan Vključen podčrtan prazen prostor.

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg filmsko obložene tablete biktegravir/emtricitabin/tenofoviralfenamid

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Če je bilo zdravilo Biktarvy predpisano vašemu otroku, upoštevajte, da so vse informacije v tem navodilu naslovljene na vašega otroka (v tem primeru namesto »vi« berite »vaš otrok«).

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Biktarvy in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Biktarvy
3. Kako jemati zdravilo Biktarvy
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Biktarvy
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Biktarvy in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Biktarvy vsebuje tri učinkovine:

- **biktegravir**, protiretrovirusno zdravilo, znano kot zaviralec prenosa zapisa integraze (INSTI – *integrase strand transfer inhibitor*)
- **emtricitabin**, protiretrovirusno zdravilo, znano kot zaviralec nukleozidne reverzne transkriptaze (NRTI – *nucleoside reverse transcriptase inhibitor*)
- **tenofoviralfenamid**, protiretrovirusno zdravilo, znano kot zaviralec nukleotidne reverzne transkriptaze (NtRTI – *nucleotide reverse transcriptase inhibitor*)

Zdravilo Biktarvy je ena sama tableta za zdravljenje okužbe z virusom človeške imunske pomanjkljivosti 1 (HIV-1) pri odraslih, mladostnikih in otrocih, starih 2 leti in starejših, s telesno maso vsaj 14 kg.

Zdravilo Biktarvy zmanjša količino virusa HIV v vašem telesu. S tem izboljša vaš imunski sistem in zmanjša tveganje za razvoj bolezni, povezanih z okužbo s HIV.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Biktarvy

Ne jemljite zdravila Biktarvy

- če ste **alergični na biktegravir, emtricitabin, tenofoviralfenamid** ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);

- **če trenutno jemljete katero od naslednjih zdravil:**
 - **rifampicin**, ki se uporablja za zdravljenje nekaterih bakterijskih okužb, kot je tuberkuloza,
 - **šentjanževka** (*Hypericum perforatum*), zdravilo rastlinskega izvora, ki se uporablja pri depresiji in tesnobi, ali izdelki, ki jo vsebujejo.

→ Če kar koli od tega velja za vas, **ne jemljite zdravila Biktarvy in o tem nemudoma obvestite zdravnika.**

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Biktarvy se posvetujte z zdravnikom:

- **Če imate težave z jetri ali bolezen jeter v zdravstveni zgodovini, vključno s hepatitisom.** Pri bolnikih z boleznijo jeter, vključno s kroničnim hepatitisom B ali C, ki se zdravijo s protiretrovirusnimi zdravili, je tveganje resnih in potencialno smrtnih zapletov z jetri večje. Če imate okužbo s hepatitisom B, bo zdravnik skrbno presodil za vas najprimernejši režim zdravljenja.
 - **Če imate okužbo s hepatitisom B.** Če prenehate jemati zdravilo Biktarvy, se lahko težave z jetri poslabšajo.
- Če imate hepatitis B, ne prenehajte jemati zdravila Biktarvy. Najprej se posvetujte z zdravnikom. Za več podrobnosti glejte poglavje 3, *Ne prenehajte jemati zdravila Biktarvy.*
- **Če imate bolezen ledvic ali če testi pokažejo težave z ledvicami.** Zdravnik bo morda ob uvedbi zdravljenja z zdravilom Biktarvy in med njim opravil krvne preiskave za spremljanje delovanja vaših ledvic.

Med jemanjem zdravila Biktarvy

Ko začnete jemati zdravilo Biktarvy, bodite pozorni na:

- **znake vnetja ali okužbe,**
- **bolečine, togost sklepov ali težave s kostmi.**

→ Če opazite katerega od teh simptomov, **takoj obvestite zdravnika.** Za več informacij glejte poglavje 4, *Možni neželeni učinki.*

Obstaja možnost, da se vam po dolgotrajnem jemanju zdravila Biktarvy pojavijo težave z ledvicami (glejte *Opozorila in previdnostni ukrepi*).

To zdravilo ne ozdravi okužbe z virusom HIV. Med jemanjem zdravila Biktarvy se lahko pojavijo okužbe ali druge bolezni, povezane z okužbo z virusom HIV.

Otroci in mladostniki

Otrokom, starim manj kot 2 leti ali s telesno maso manj kot 14 kg ne glede na starost, ne dajajte tega zdravila. Uporabe zdravila Biktarvy pri otrocih, mlajših od 2 let ali s telesno maso manj kot 14 kg, še niso preučili. Za otroke in mladostnike s telesno maso 25 kg ali več je na voljo zdravilo Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg filmsko obložene tablete.

Pri nekaterih otrocih, starih od 3 do manj kot 12 let, ki so prejeli eno od učinkovin (tenofovirala fenamid), ki jih vsebuje zdravilo Biktarvy, so poročali o izgubi kostne mase. Učinki na dolgoročno zdravje kosti in tveganje za zlom v prihodnosti pri otrocih so negotovi. Zdravnik bo po potrebi spremljal zdravje kosti vašega otroka.

Druga zdravila in zdravilo Biktarvy

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Zdravilo Biktarvy lahko medsebojno deluje z drugimi zdravili. To lahko posledično vpliva na količino zdravila Biktarvy ali drugih zdravil v vaši krvi. Zato ima lahko zdravilo manjši učinek ali pa se poslabšajo neželeni učinki. V nekaterih primerih bo moral zdravnik prilagoditi vaš odmerek ali opraviti preiskave količine zdravila v krvi.

Zdravila, ki jih ne smete nikoli uporabljati skupaj z zdravilom Biktarvy:

- **rifampicin** – uporablja se za zdravljenje nekaterih bakterijskih okužb, kot je tuberkuloza,
- **šentjanževka** (*Hypericum perforatum*), zdravilo rastlinskega izvora, ki se uporablja pri depresiji in tesnobi, ali izdelki, ki jo vsebujejo.

→ Če jemljete katero od teh zdravil, **ne jemljite zdravila Biktarvy in o tem nemudoma obvestite zdravnika.**

Obvestite zdravnika, če jemljete:

- **zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje okužbe s HIV in/ali s hepatitisom B**, ki vsebujejo:
 - dipivoksiladefovir, atazanavir, biktgravir, emtricitabin, lamivudin, tenofoviralfenamid ali dizoproksiltenofovirat;
- **antibiotike, ki se uporabljajo za zdravljenje bakterijskih okužb** in vsebujejo:
 - azitromicin, klaritromicin, rifabutin ali rifapentin;
- **antikonvulzive**, ki se uporabljajo za zdravljenje epilepsije, ki vsebujejo:
 - karbamazepin, okskarbazepin, fenobarbital ali fenitoin;
- **imunosupresive**, ki se uporabljajo za nadzor imunskega odziva telesa po presaditvi, kot je ciklosporin;
- **zdravila za zdravljenje razjed**, ki vsebujejo sukralfat.

→ **Povejte zdravniku, če uporabljate katero od teh zdravil.** Ne prekinite zdravljenja brez posvetovanja z zdravnikom.

Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, če jemljete:

- **antacide** za zdravljenje želodčnih razjed, zgage ali refluksa kisline, ki vsebujejo aluminij in/ali magnezijev hidroksid,
- **mineralne dodatke ali vitamine**, ki vsebujejo magnezij, cink ali železo.

→ **Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, preden začnete jemati zdravilo Biktarvy**, če jemljete katero koli od teh zdravil.

- **Antacidi ali dodatki, ki vsebujejo aluminij in/ali magnezij:** Zdravilo Biktarvy boste morali vzeti vsaj 2 uri **pred** antacidi ali dodatki, ki vsebujejo aluminij in/ali magnezij, ali pa vzemite zdravilo Biktarvy s hrano vsaj 2 uri **po** tem. Če pa ste noseči, glejte *Nosečnost in dojenje*.
- **Železovi in/ali cinkovi dodatki:** Zdravilo Biktarvy boste morali vzeti vsaj 2 uri **pred** železovimi in/ali cinkovimi dodatki ali pa jih lahko vzamete hkrati kadar koli skupaj s hrano. Če pa ste noseči, glejte *Nosečnost in dojenje*.

Nosečnost in dojenje

- Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.
- Zdravnika takoj obvestite, če zanosite, in ga vprašajte, kakšne so možne koristi in tveganja vašega protiretrovirusnega zdravljenja za vas in vašega otroka.
- **Antacidi in dodatki, ki vsebujejo aluminij in/ali magnezij:** v nosečnosti morate zdravilo Biktarvy jemati vsaj 2 uri **pred** jemanjem ali 6 ur **po** jemanju antacidov, zdravil ali dodatkov, ki vsebujejo aluminij in/ali magnezij.

- **Dodatki ali zdravila, ki vsebujejo kalcij, železo in/ali cink:** v nosečnosti morate zdravilo Biktarvy jemati vsaj 2 uri **pred** jemanjem ali 6 ur **po** jemanju dodatkov ali zdravil, ki vsebujejo kalcij, železo in/ali cink. Druga možnost je, da jih kadar koli vzamete skupaj s hrano.

Če ste zdravilo Biktarvy jemali med nosečnostjo, vas lahko zdravnik naroči na redne preiskave krvi in druge diagnostične preiskave, s katerimi bo spremljal razvoj vašega otroka. Pri otrocih, katerih matere so med nosečnostjo jemale nukleozidne zaviralce reverzne transkriptaze (NRTI), je korist zaščite pred virusom HIV odtehtala tveganje za neželene učinke.

Med zdravljenjem z zdravilom Biktarvy ne dojite. Nekatere učinkovine tega zdravila prehajajo v materino mleko. Dojenje ni priporočljivo pri ženskah, ki živijo z virusom HIV, ker se lahko okužba z virusom HIV z materinim mlekom prenese na dojenčka. Če dojite ali razmišljate o tem, da bi dojili, **se glede tega čim prej pogovorite z zdravnikom.**

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Biktarvy lahko povzroči omotičnost. Če se vam med zdravljenjem z zdravilom Biktarvy pojavlja omotičnost, ne vozite avtomobila ali kolesa in ne upravljajte orodij ali strojev.

Zdravilo Biktarvy vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo Biktarvy

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Obstajata dve jakosti tablet zdravila Biktarvy. Zdravnik vam bo predpisal ustrezno tableto za vašo starost in telesno maso.

Priporočeni odmerek je:

Otroci, stari 2 leti in starejši s telesno maso ≥ 14 kg, vendar < 25 kg: ena tableta vsak dan s hrano ali brez nje (ena 30-mg/120-mg/15-mg tableta).

Zaradi grenkega okusa je priporočljivo, da tablet ne žvečite ali drobite.

Če imate težave pri požiranju cele tablete, jo lahko razdelite na dve polovici. Obe polovici tablete vzemite eno za drugo, da zagotovite prejetje celotnega odmerka. Razpolovljenih tablet ne shranjujte.

Razdelilna zareza na tableti je namenjena samo delitvi tablete, če ima otrok težave pri zaužitju cele tablete.

Skupno pakiranje za 90 dni vsebuje 3 pakiranja po 30 odmerkov.

→ Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, če jemljete:

- **antacide** za zdravljenje želodčnih razjed, zgage ali refluksa kisline, ki vsebujejo aluminij in/ali magnezijev hidroksid,
- **mineralne dodatke ali vitamine**, ki vsebujejo magnezij, cink ali železo.

→ Glejte poglavje 2 za več informacij o jemanju teh zdravil skupaj z zdravilom Biktarvy.

Če ste na dializi, vzemite svoj dnevni odmerek zdravila Biktarvy po koncu dialize.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Biktarvy, kot bi smeli

Če ste vzeli odmerek zdravila Biktarvy, večji od priporočenega, obstaja povečano tveganje za pojav možnih neželenih učinkov (glejte poglavje 4, *Možni neželeni učinki*).

Takoj se posvetujte s svojim zdravnikom ali poiščite najbližjo urgentno ambulanto. S seboj imejte platenko tablet ali škatlo, da boste lahko opisali, kaj ste vzeli.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Biktarvy

Pomembno je, da ne pozabite vzeti odmerka zdravila Biktarvy.

Če ste pozabili vzeti odmerek:

- **Če to opazite v roku 18 ur od časa**, ko zdravilo Biktarvy običajno vzamete, morate tableto vzeti čim prej. Naslednji odmerek vzemite kot običajno.
- **Če to opazite po 18 urah ali več** od časa, ko običajno vzamete zdravilo Biktarvy, pozabljenega odmerka ne vzemite. Počakajte in vzemite naslednji odmerek ob svojem običajnem času.

Če bruhate manj kot 1 uro po zaužitju zdravila Biktarvy, vzemite še eno tableto. Če bruhate več kot 1 uro po zaužitju zdravila Biktarvy, vam ni treba vzeti še ene tablete, dokler ni čas za naslednjo tableto po vašem urniku.

Ne prenehajte jemati zdravila Biktarvy

Ne prenehajte jemati zdravila Biktarvy, ne da bi se posvetovali z zdravnikom. Prenehanje jemanja zdravila Biktarvy lahko resno vpliva na to, kako bo zdravljenje v prihodnje delovalo. Če zaradi katerega koli razloga prenehate jemati zdravilo Biktarvy, se pogovorite z zdravnikom, preden ga začnete ponovno jemati.

Ko se vaše zaloge zdravila Biktarvy manjšajo, si ga priskrbite pri zdravniku ali farmacevtu. To je zelo pomembno, ker se lahko količina virusa začne večati že po kratki prekinitvi uporabe zdravila. Nato bo morda obolenje še težje zdraviti.

Če ste okuženi tako z virusom HIV kot s hepatitisom B, je še zlasti pomembno, da ne prenehate z zdravljenjem z zdravilom Biktarvy, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom. Morda bodo pri vas potrebne krvne preiskave še več mesecev po prenehanju zdravljenja. Pri nekaterih bolnikih z napredovalim obolenjem jeter ali cirozo prenehanje zdravljenja ni priporočljivo, saj lahko to povzroči poslabšanje hepatitisa, ki je lahko življenjsko nevarno.

→ **Nemudoma obvestite zdravnika** o vsakem novem ali nenavadnem simptomu po tem, ko ste prenehali z zdravljenjem, še posebej o simptomih, ki jih povezujete z okužbo s hepatitisom B.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Možni neželeni učinki: takoj obvestite svojega zdravnika

- **Vsakršen znak vnetja ali okužbe.** Pri nekaterih bolnikih z napredovalo okužbo s HIV (AIDS) in oportunističnimi okužbami v zdravstveni zgodovini (okužbe, ki se pojavijo pri ljudeh z oslabljenim imunskim sistemom), se lahko kmalu po začetku zdravljenja HIV pojavijo znaki in simptomi vnetja zaradi prejšnjih okužb. Prevladuje mnenje, da ti simptomi nastanejo zaradi izboljšanja imunskega odziva telesa, ki telesu omogoča, da se bori proti okužbam, ki so lahko prisotne brez očitnih simptomov.

- Po začetku jemanja zdravil za okužbo s HIV se lahko pojavijo tudi **avtoimunske bolezni**. To so bolezni pri katerih imunski sistem napada zdravo telesno tkivo. Avtoimunske bolezni se lahko pojavijo več mesecev po začetku zdravljenja. Bodite pozorni na kakršne koli simptome okužbe ali druge simptome, kot so:
 - oslabeledlost mišic,
 - oslabeledlost, ki se začne v dlaneh in stopalih in se premika proti trupu,
 - razbijanje srca (*palpitacije*), tresavica ali hiperaktivnost.

→ Če opazite te simptome ali kakršne koli simptome vnetja ali okužbe, takoj obvestite zdravnika.

Pogosti neželeni učinki

(pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- depresija
- nenavadne sanje
- glavobol
- omotičnost
- driska
- občutek siljenja na bruhanje (*navzea*)
- utrujenost
- povečanje telesne mase

Občasni neželeni učinki

(pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- anemija
- bruhanje
- bolečine v trebuhu
- prebavne motnje, ki privedejo do slabega počutja po zaužitem obroku (*dispepsija*)
- vetrovi (*flatulenca*)
- oteklost obraza, ustnic, jezika ali grla (*angioedem*)
- srbečica (*pruritus*)
- izpuščaj
- koprivnica (*urtikarija*)
- bolečina v sklepih (*artralgija*)
- samomorilno razmišljanje in poskus samomora (zlasti pri bolnikih s predhodno depresijo ali duševnimi težavami)
- občutek tesnobe (*anksioznost*)
- motnje spanja

Krvne preiskave lahko pokažejo tudi:

- visoke ravni snovi, imenovane bilirubin, in/ali serumskega kreatinina v krvi

Redki neželeni učinki

(pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov)

- Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) je resno, življenje ogrožajoče stanje, ki se običajno začne z gripi podobnimi simptomi. Čez nekaj dni se pojavijo še drugi simptomi, vključno z:
 - bolečo rdečo ali vijolično kožo, ki je videti kot opečena in se lušči,
 - mehurji na koži, v ustih, nosu in na spolovilih,
 - rdeče, boleče, solzne oči.

→ Če opazite katerega koli od teh simptomov, takoj prenehajte jemati zdravilo in obvestite zdravnika.

→ Če postane kateri koli od teh neželenih učinkov resen, obvestite zdravnika.

Drugi možni učinki pri zdravljenju HIV

Pogostnost naslednjih neželenih učinkov je neznana (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

- **Težave s kostmi.** Pri nekaterih bolnikih, ki jemljejo kombinirana protiretrovirusna zdravila, kot je zdravilo Biktarvy, se lahko pojavi bolezen kosti, imenovana *osteonekroza* (odmiranje kostnega tkiva kot posledica pomanjkanja oskrbe kosti s krvjo). Jemanje te vrste zdravil dolgo časa, jemanje kortikosteroidov, pitje alkohola, zelo šibek imunski sistem in prekomerna telesna masa so lahko nekateri od številnih dejavnikov tveganja za nastanek te bolezni. Znaki osteonekroze so:
 - togost sklepov,
 - bolečine v sklepih (zlasti v kolkih, kolenih in ramenih),
 - težave pri gibanju.

→ Če opazite katerega koli od teh simptomov, obvestite svojega zdravnika.

Med zdravljenjem okužbe z virusom HIV se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi. To je delno povezano z izboljšanjem zdravja in načinom življenja, v primeru lipidov v krvi pa včasih tudi s samimi zdravili proti virusu HIV. Zdravnik bo opravil preiskave glede teh sprememb.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Biktarvy

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in platenki ali dvojnem pretisnem traku poleg oznake {EXP}. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago. Platenko shranjujte tesno zaprto. Ne uporabljajte, če je folija čez odprtino platenke poškodovana ali če manjka.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Biktarvy

Učinkovine so biktegravir, emtricitabin in tenofoviralfenamid. Ena tableta zdravila Biktarvy vsebuje natrijev biktegravir v količini, ki ustreza 30 mg biktegravirja, 120 mg emtricitabina in tenofoviralfenamid fumarat v količini, ki ustreza 15 mg tenofoviralfenamida.

Druge sestavine zdravila so

Jedro tablete

Mikrokristalna celuloza (E460), premreženi natrijev karmelozat (E468), magnezijev stearat (E470b).

Filmska obloga

Polivinilalkohol (E203), titanov dioksid (E171), makrogol (E1521), smukec (E553b), rdeči železov oksid (E172), črni železov oksid (E172).

Izgled zdravila Biktarvy in vsebina pakiranja

Zdravilo Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg filmsko obložene tablete so rožnate, filmsko obložene tablete v obliki kapsule, z vtisnjeno oznako »BVY« na eni in razdelilno zarezo na drugi strani tablete.

Tablete so na voljo v plastenki. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Zdravilo Biktarvy je na voljo v plastenkah po 30 tablet in v pakiranjih s po 3 plastenkami, od katerih vsaka vsebuje 30 tablet. Vsaka plastenka vsebuje silikagelsko sušilno sredstvo, ki mora ostati v plastenki zaradi zaščite vaših tablet. Silikagelsko sušilno sredstvo je v posebni vrečici ali vsebniku, ki ga ne smete zaužiti.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<http://www.ema.europa.eu>.

Navodilo za uporabo

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg filmsko obložene tablete biktegravir/emtricitabin/tenofoviralfenamid

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Če je bilo zdravilo Biktarvy predpisano vašemu otroku, upoštevajte, da so vse informacije v tem navodilu naslovljene na vašega otroka (v tem primeru namesto »vi« berite »vaš otrok«).

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Biktarvy in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Biktarvy
3. Kako jemati zdravilo Biktarvy
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Biktarvy
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Biktarvy in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Biktarvy vsebuje tri učinkovine:

- **biktegravir**, protiretrovirusno zdravilo, znano kot zaviralec prenosa zapisa integraze (INSTI – *integrase strand transfer inhibitor*)
- **emtricitabin**, protiretrovirusno zdravilo, znano kot zaviralec nukleozidne reverzne transkriptaze (NRTI – *nucleoside reverse transcriptase inhibitor*)
- **tenofoviralfenamid**, protiretrovirusno zdravilo, znano kot zaviralec nukleotidne reverzne transkriptaze (NtRTI – *nucleotide reverse transcriptase inhibitor*)

Zdravilo Biktarvy je ena sama tableta za zdravljenje okužbe z virusom človeške imunske pomanjkljivosti 1 (HIV-1) pri odraslih, mladostnikih in otrocih, starih 2 leti in starejših, s telesno maso vsaj 14 kg.

Zdravilo Biktarvy zmanjša količino virusa HIV v vašem telesu. S tem izboljša vaš imunski sistem in zmanjša tveganje za razvoj bolezni, povezanih z okužbo s HIV.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Biktarvy

Ne jemljite zdravila Biktarvy

- če ste alergični na **biktegravir, emtricitabin, tenofoviralfenamid** ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);

- **če trenutno jemljete katero od naslednjih zdravil:**
 - **rifampicin**, ki se uporablja za zdravljenje nekaterih bakterijskih okužb, kot je tuberkuloza,
 - **šentjanževka** (*Hypericum perforatum*), zdravilo rastlinskega izvora, ki se uporablja pri depresiji in tesnobi, ali izdelki, ki jo vsebujejo.

→ Če kar koli od tega velja za vas, **ne jemljite zdravila Biktarvy in o tem nemudoma obvestite zdravnika.**

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Biktarvy se posvetujte z zdravnikom:

- **Če imate težave z jetri ali bolezen jeter v zdravstveni zgodovini, vključno s hepatitisom.** Pri bolnikih z boleznijo jeter, vključno s kroničnim hepatitisom B ali C, ki se zdravijo s protiretrovirusnimi zdravili, je tveganje resnih in potencialno smrtnih zapletov z jetri večje. Če imate okužbo s hepatitisom B, bo zdravnik skrbno presodil za vas najprimernejši režim zdravljenja.
 - **Če imate okužbo s hepatitisom B.** Če prenehate jemati zdravilo Biktarvy, se lahko težave z jetri poslabšajo.
- Če imate hepatitis B, ne prenehajte jemati zdravila Biktarvy. Najprej se posvetujte z zdravnikom. Za več podrobnosti glejte poglavje 3, *Ne prenehajte jemati zdravila Biktarvy.*
- **Če imate bolezen ledvic ali če testi pokažejo težave z ledvicami.** Zdravnik bo morda ob uvedbi zdravljenja z zdravilom Biktarvy in med njim opravil krvne preiskave za spremljanje delovanja vaših ledvic.

Med jemanjem zdravila Biktarvy

Ko začnete jemati zdravilo Biktarvy, bodite pozorni na:

- **znake vnetja ali okužbe,**
- **bolečine, togost sklepov ali težave s kostmi.**

→ Če opazite katerega od teh simptomov, **takoj obvestite zdravnika.** Za več informacij glejte poglavje 4, *Možni neželeni učinki.*

Obstaja možnost, da se vam po dolgotrajnem jemanju zdravila Biktarvy pojavijo težave z ledvicami (glejte *Opozorila in previdnostni ukrepi*).

To zdravilo ne ozdravi okužbe z virusom HIV. Med jemanjem zdravila Biktarvy se lahko pojavijo okužbe ali druge bolezni, povezane z okužbo z virusom HIV.

Otroci in mladostniki

Otrokom in mladostnikom s telesno maso manj kot 25 kg ne glede na starost **ne dajajte tega zdravila.** Za otroke, stare 2 leti ali več, s telesno maso ≥ 14 kg, vendar < 25 kg, je na voljo zdravilo Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg filmsko obložene tablete. Uporabe zdravila Biktarvy pri otrocih, mlajših od 2 let, ali s telesno maso manj kot 14 kg, še niso preučili.

Pri nekaterih otrocih, starih od 3 do manj kot 12 let, ki so prejeli eno od učinkovin (tenofovirala fenamid), ki jih vsebuje zdravilo Biktarvy, so poročali o izgubi kostne mase. Učinki na dolgoročno zdravje kosti in tveganje za zlom v prihodnosti pri otrocih so negotovi. Zdravnik bo po potrebi spremljal zdravje kosti vašega otroka.

Druga zdravila in zdravilo Biktarvy

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Zdravilo Biktarvy lahko medsebojno deluje z drugimi zdravili. To lahko posledično vpliva na količino zdravila Biktarvy ali drugih zdravil v vaši krvi. Zato ima lahko zdravilo manjši učinek ali pa se poslabšajo neželeni učinki. V nekaterih primerih bo moral zdravnik prilagoditi vaš odmerek ali opraviti preiskave količine zdravila v krvi.

Zdravila, ki jih ne smete nikoli uporabljati skupaj z zdravilom Biktarvy:

- **rifampicin** – uporablja se za zdravljenje nekaterih bakterijskih okužb, kot je tuberkuloza,
- **šentjanževka** (*Hypericum perforatum*), zdravilo rastlinskega izvora, ki se uporablja pri depresiji in tesnobi, ali izdelki, ki jo vsebujejo.

→ Če jemljete katero od teh zdravil, **ne jemljite zdravila Biktarvy in o tem nemudoma obvestite zdravnika.**

Obvestite zdravnika, če jemljete:

- **zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje okužbe s HIV in/ali s hepatitisom B**, ki vsebujejo:
 - dipivoksiladefovir, atazanavir, biktegravir, emtricitabin, lamivudin, tenofoviralfenamid ali dizoproksiltenofovirat;
- **antibiotike, ki se uporabljajo za zdravljenje bakterijskih okužb** in vsebujejo:
 - azitromicin, klaritromicin, rifabut in rifapentin;
- **antikonvulzive**, ki se uporabljajo za zdravljenje epilepsije, ki vsebujejo:
 - karbamazepin, okskarbazepin, fenobarbital ali fenitoin;
- **imunosupresive**, ki se uporabljajo za nadzor imunskega odziva telesa po presaditvi, kot je ciklosporin;
- **zdravila za zdravljenje razjed**, ki vsebujejo sukralfat.

→ **Povejte zdravniku, če uporabljate katero od teh zdravil.** Ne prekinite zdravljenja brez posvetovanja z zdravnikom.

Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, če jemljete:

- **antacide** za zdravljenje želodčnih razjed, zgage ali refluksa kisline, ki vsebujejo aluminij in/ali magnezijev hidroksid,
- **mineralne dodatke ali vitamine**, ki vsebujejo magnezij, cink ali železo.

→ **Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, preden začnete jemati zdravilo Biktarvy**, če jemljete katero koli od teh zdravil.

- **Antacidi ali dodatki, ki vsebujejo aluminij in/ali magnezij:** Zdravilo Biktarvy boste morali vzeti vsaj 2 uri **pred** antacidi ali dodatki, ki vsebujejo aluminij in/ali magnezij, ali pa vzemite zdravilo Biktarvy s hrano vsaj 2 uri **po** tem. Če pa ste noseči, glejte *Nosečnost in dojenje*.
- **Železovi in/ali cinkovi dodatki:** Zdravilo Biktarvy boste morali vzeti vsaj 2 uri **pred** železovimi in/ali cinkovimi dodatki ali pa jih lahko vzamete hkrati kadar koli skupaj s hrano. Če pa ste noseči, glejte *Nosečnost in dojenje*.

Nosečnost in dojenje

- Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.
- Zdravnika takoj obvestite, če zanosite, in ga vprašajte, kakšne so možne koristi in tveganja vašega protiretrovirusnega zdravljenja za vas in vašega otroka.
- **Antacidi in dodatki, ki vsebujejo aluminij in/ali magnezij:** v nosečnosti morate zdravilo Biktarvy jemati vsaj 2 uri **pred** jemanjem ali 6 ur **po** jemanju antacidov, zdravil ali dodatkov, ki vsebujejo aluminij in/ali magnezij.
- **Dodatki ali zdravila, ki vsebujejo kalcij, železo in/ali cink:** v nosečnosti morate zdravilo Biktarvy jemati vsaj 2 uri **pred** jemanjem ali 6 ur **po** jemanju dodatkov ali zdravil, ki vsebujejo kalcij, železo in/ali cink. Druga možnost je, da jih kadar koli vzamete skupaj s hrano.

Če ste zdravilo Biktarvy jemali med nosečnostjo, vas lahko zdravnik naroči na redne preiskave krvi in druge diagnostične preiskave, s katerimi bo spremljal razvoj vašega otroka. Pri otrocih, katerih matere so med nosečnostjo jemale nukleozidne zaviralce reverzne transkriptaze (NRTI), je korist zaščite pred virusom HIV odtehtala tveganje za neželene učinke.

Med zdravljenjem z zdravilom Biktarvy ne dojite. Nekatere učinkovine tega zdravila prehajajo v materino mleko. Dojenje ni priporočljivo pri ženskah, ki živijo z virusom HIV, ker se lahko okužba z virusom HIV z materinim mlekom prenese na dojenčka. Če dojite ali razmišljate o tem, da bi dojili, **se glede tega čim prej pogovorite z zdravnikom.**

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Biktarvy lahko povzroči omotičnost. Če se vam med zdravljenjem z zdravilom Biktarvy pojavlja omotičnost, ne vozite avtomobila ali kolesa in ne upravljajte orodij ali strojev.

Zdravilo Biktarvy vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo Biktarvy

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Obstajata dve jakosti tablet zdravila Biktarvy. Zdravnik vam bo predpisal ustrezno tableto za vašo starost in telesno maso.

Priporočeni odmerki je:

Odrasli, mladostniki in otroci s telesno maso vsaj 25 kg: ena tableta vsak dan s hrano ali brez nje (ena 50-mg/200-mg/25-mg tableta).

Zaradi grenkega okusa je priporočljivo, da tablet ne žvečite ali drobite.

Če imate težave pri požiranju cele tablete, jo lahko razdelite na dve polovici. Obe polovici tablete vzemite eno za drugo, da zagotovite prejetje celotnega odmerka. Razpolovljenih tablet ne shranjujte.

Pakiranje zdravila Biktarvy s pretisnimi omoti za 30 dni vsebuje štiri pretisne trakove s 7 tabletami in en pretisni trak z 2 tabletama. Za lažje beleženje vašega 30-dnevnega jemanja zdravila so na pretisnih trakovih s 7 tabletami natisnjeni dnevi v tednu, na pretisnem traku z 2 tabletama pa lahko zapišete ustrezen dan v tednu.

Skupno pakiranje za 90 dni vsebuje 3 pakiranja po 30 odmerkov.

→ **Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, če jemljete:**

- **antacide** za zdravljenje želodčnih razjed, zgage ali refluksa kisline, ki vsebujejo aluminij in/ali magnezijev hidroksid,
- **mineralne dodatke ali vitamine**, ki vsebujejo magnezij, cink ali železo.

→ **Glejte poglavje 2 za več informacij** o jemanju teh zdravil skupaj z zdravilom Biktarvy.

Če ste na dializi, vzemite svoj dnevni odmerek zdravila Biktarvy po koncu dialize.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Biktarvy, kot bi smeli

Če ste vzeli odmerek zdravila Biktarvy, večji od priporočenega, obstaja povečano tveganje za pojav možnih neželenih učinkov (glejte poglavje 4, *Možni neželeni učinki*).

Takoj se posvetujte s svojim zdravnikom ali poiščite najbližjo urgentno ambulanto. S seboj imejte platenko tablet ali škatlo, da boste lahko opisali, kaj ste vzeli.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Biktarvy

Pomembno je, da ne pozabite vzeti odmerka zdravila Biktarvy.

Če ste pozabili vzeti odmerek:

- **Če to opazite v roku 18 ur od časa**, ko zdravilo Biktarvy običajno vzamete, morate tableto vzeti čim prej. Naslednji odmerek vzemite kot običajno.
- **Če to opazite po 18 urah ali več** od časa, ko običajno vzamete zdravilo Biktarvy, pozabljenega odmerka ne vzemite. Počakajte in vzemite naslednji odmerek ob svojem običajnem času.

Če bruhate manj kot 1 uro po zaužitju zdravila Biktarvy, vzemite še eno tableto. Če bruhate več kot 1 uro po zaužitju zdravila Biktarvy, vam ni treba vzeti še ene tablete, dokler ni čas za naslednjo tableto po vašem urniku.

Ne prenehajte jemati zdravila Biktarvy

Ne prenehajte jemati zdravila Biktarvy, ne da bi se posvetovali z zdravnikom. Prenehanje jemanja zdravila Biktarvy lahko resno vpliva na to, kako bo zdravljenje v prihodnje delovalo. Če zaradi katerega koli razloga prenehate jemati zdravilo Biktarvy, se pogovorite z zdravnikom, preden ga začnete ponovno jemati.

Ko se vaše zaloge zdravila Biktarvy manjšajo, si ga priskrbite pri zdravniku ali farmacevtu. To je zelo pomembno, ker se lahko količina virusa začne večati že po kratki prekinitvi uporabe zdravila. Nato bo morda obolenje še težje zdraviti.

Če ste okuženi tako z virusom HIV kot s hepatitisom B, je še zlasti pomembno, da ne prenehate z zdravljenjem z zdravilom Biktarvy, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom. Morda bodo pri vas potrebne krvne preiskave še več mesecev po prenehanju zdravljenja. Pri nekaterih bolnikih z napredovalim obolenjem jeter ali cirozo prenehanje zdravljenja ni priporočljivo, saj lahko to povzroči poslabšanje hepatitisa, ki je lahko življenjsko nevarno.

→ **Nemudoma obvestite zdravnika** o vsakem novem ali nenavadnem simptomu po tem, ko ste prenehali z zdravljenjem, še posebej o simptomih, ki jih povezujete z okužbo s hepatitisom B.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Možni neželeni učinki: takoj obvestite svojega zdravnika

- **Vsakršen znak vnetja ali okužbe.** Pri nekaterih bolnikih z napredovalo okužbo s HIV (AIDS) in oportunističnimi okužbami v zdravstveni zgodovini (okužbe, ki se pojavijo pri ljudeh z oslabljenim imunskim sistemom), se lahko kmalu po začetku zdravljenja HIV pojavijo znaki in simptomi vnetja zaradi prejšnjih okužb. Prevladuje mnenje, da ti simptomi nastanejo zaradi izboljšanja imunskega odziva telesa, ki telesu omogoča, da se bori proti okužbam, ki so lahko prisotne brez očitnih simptomov.
- Po začetku jemanja zdravil za okužbo s HIV se lahko pojavijo tudi **avtoimunske bolezni**. To so bolezni pri katerih imunski sistem napada zdravo telesno tkivo. Avtoimunske bolezni se lahko pojavijo več mesecev po začetku zdravljenja. Bodite pozorni na kakršne koli simptome okužbe ali druge simptome, kot so:
 - oslabelost mišic,
 - oslabelost, ki se začne v dlaneh in stopalih in se premika proti trupu,
 - razbijanje srca (*palpitacije*), tresavica ali hiperaktivnost.

→ Če opazite te simptome ali kakršne koli simptome vnetja ali okužbe, takoj obvestite zdravnika.

Pogosti neželeni učinki

(pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- depresija
- nenavadne sanje
- glavobol
- omotičnost
- driska
- občutek siljenja na bruhanje (*navzea*)
- utrujenost
- povečanje telesne mase

Občasni neželeni učinki

(pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- anemija
- bruhanje
- bolečine v trebuhu
- prebavne motnje, ki privedejo do slabega počutja po zaužitem obroku (*dispepsija*)
- vetrovi (*flatulenca*)
- oteklost obraza, ustnic, jezika ali grla (*angioedem*)
- srbečica (*pruritus*)
- izpuščaj
- koprivnica (*urtikarija*)
- bolečina v sklepih (*artralgija*)
- samomorilno razmišljanje in poskus samomora (zlasti pri bolnikih s predhodno depresijo ali duševnimi težavami)
- občutek tesnobe (*anksioznost*)
- motnje spanja

Krvne preiskave lahko pokažejo tudi:

- visoke ravni snovi, imenovane bilirubin, in/ali serumskega kreatinina v krvi

Redki neželeni učinki

(pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov)

- Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) je resno, življenje ogrožajoče stanje, ki se običajno začne z gripi podobnimi simptomi. Čez nekaj dni se pojavijo še drugi simptomi, vključno z:
 - bolečo rdečo ali vijolično kožo, ki je videti kot opečena in se lušči,

- mehurji na koži, v ustih, nosu in na spolovilih,
- rdeče, boleče, solzne oči.

→ Če opazite katerega koli od teh simptomov, takoj prenehajte jemati zdravilo in obvestite zdravnika.

→ Če postane kateri koli od teh neželenih učinkov resen, obvestite zdravnika.

Drugi možni učinki pri zdravljenju HIV

Pogostnost naslednjih neželenih učinkov je neznana (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

- **Težave s kostmi.** Pri nekaterih bolnikih, ki jemljejo kombinirana protiretrovirusna zdravila, kot je zdravilo Biktarvy, se lahko pojavi bolezen kosti, imenovana *osteonekroza* (odmiranje kostnega tkiva kot posledica pomanjkanja oskrbe kosti s krvjo). Jemanje te vrste zdravil dolgo časa, jemanje kortikosteroidov, pitje alkohola, zelo šibek imunski sistem in prekomerna telesna masa so lahko nekateri od številnih dejavnikov tveganja za nastanek te bolezni. Znaki osteonekroze so:
 - togost sklepov,
 - bolečine v sklepih (zlasti v kolkih, kolenih in ramenih),
 - težave pri gibanju.

→ Če opazite katerega koli od teh simptomov, obvestite svojega zdravnika.

Med zdravljenjem okužbe z virusom HIV se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi. To je delno povezano z izboljšanjem zdravja in načinom življenja, v primeru lipidov v krvi pa včasih tudi s samimi zdravili proti virusu HIV. Zdravnik bo opravil preiskave glede teh sprememb.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Biktarvy

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in plastenki ali dvojnem pretisnem traku poleg oznake {EXP}. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Plastenka

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago. Platenko shranjujte tesno zaprto. Ne uporabljajte, če je folija čez odprtino plastenke poškodovana ali če manjka.

Pretisni omot

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago. Ne uporabljajte, če je folija čez pretisni omot poškodovana ali predrta.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Biktarvy

Učinkovine so biktegravir, emtricitabin in tenofoviralfenamid. Ena tableta zdravila Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg vsebuje natrijev biktegravir v količini, ki ustreza 50 mg biktegravirja, 200 mg emtricitabina in tenofoviralfenamid fumarat v količini, ki ustreza 25 mg tenofoviralfenamida.

Druge sestavine zdravila so

Jedro tablete

Mikrokristalna celuloza (E460), premreženi natrijev karmelozat (E468), magnezijev stearat (E470b).

Filmska obloga

Polivinilalkohol (E203), titanov dioksid (E171), makrogol (E1521), smukec (E553b), rdeči železov oksid (E172), črni železov oksid (E172).

Izgled zdravila Biktarvy in vsebina pakiranja

Zdravilo Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg filmsko obložene tablete so vijoličnorjave, filmsko obložene tablete v obliki kapsule, z vtisnjeno oznako »GSI« na eni in »9883« na drugi strani tablete.

Tablete so na voljo bodisi v plastenki ali v pakiranju s pretisnimi omoti. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Plastenka

Zdravilo Biktarvy je na voljo v plastenkah po 30 tablet in v pakiranjih s po 3 plastenkami, od katerih vsaka vsebuje 30 tablet. Vsaka plastenka vsebuje silikagelsko sušilno sredstvo, ki mora ostati v plastenki zaradi zaščite vaših tablet. Silikagelsko sušilno sredstvo je v posebni vrečici ali vsebniku, ki ga ne smete zaužiti.

Pretisni omot

Zdravilo Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg tablete je na voljo tudi v pakiranjih s pretisnim omotom po 30 tablet in v skupnih pakiranjih s po 3 škatlami, ki vsebujejo po 30 tablet. Vsako posamezno pakiranje vsebuje 4 x pretisni trak s po 7 tabletami in 1 pretisni trak z 2 tabletama. Vsak predelek pretisnega omota vsebuje sušilno sredstvo, ki ga ne smete odstraniti ali zaužiti.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA IV

ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA SPREMEMBO DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenega(ih) poročil(a) o varnosti zdravila (PSUR) za biktegravir/emtricitabin/tenofoviralfenamid so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

Na podlagi razpoložljivih podatkov o izločanju tenofoviralfenamida v materino mleko iz literature je odbor PRAC sklenil, da je treba informacije o zdravilih, ki vsebujejo tenofoviralfenamid, ustrezno spremeniti.

Na podlagi razpoložljivih podatkov o biktegravirju/emtricitabinu/tenofoviralfenamidu in povečanju telesne mase iz literature in podatkov iz kliničnih preskušanj odbor PRAC meni, da je vzročna povezanost med biktegravirjem/emtricitabinom/tenofoviralfenamidom in povečanjem telesne mase vsaj razumno možna. Odbor PRAC je sklenil, da je treba informacije o zdravilih, ki vsebujejo biktegravir/emtricitabin/tenofoviralfenamid, ustrezno spremeniti.

Na podlagi razpoložljivih podatkov o zdravilu Biktarvy in interakciji s cinkom na podlagi podatkov *in vitro* in podatkov iz obdobja trženja zdravila odbor PRAC meni, da bi cink lahko bil kelator biktegravirja/emtricitabina/tenofoviralfenamida. Odbor PRAC je sklenil, da je treba informacije o zdravilih, ki vsebujejo biktegravir/emtricitabin/tenofoviralfenamid, ustrezno spremeniti.

Po pregledu priporočila odbora PRAC se odbor CHMP strinja s splošnimi zaključki odbora PRAC in njegovo podlago za priporočilo.

Podlaga za spremembo dovoljenj(a) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za biktegravir/emtricitabin/tenofoviralfenamid odbor CHMP meni, da je razmerje med koristmi in tveganji zdravil(a), ki vsebuje(jo) biktegravir/emtricitabin/tenofoviralfenamid nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Odbor CHMP zato priporoča spremembo dovoljenj(a) za promet z zdravilom.