

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

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

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

Jedna filmom obložena tableta sadrži 30 mg biktegravira u obliku biktegravirnatrija, 120 mg emtricitabina i 15 mg tenofoviralafenamida u obliku tenofoviralafenamidfumarata.

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

Jedna filmom obložena tableta sadrži 50 mg biktegravira u obliku biktegravirnatrija, 200 mg emtricitabina i 25 mg tenofoviralafenamida u obliku tenofoviralafenamidfumarata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

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

Ružičasta, filmom obložena tableta u obliku kapsule, s utisnutom oznakom „BVY“ na jednoj strani i urezom na drugoj strani tablete. Jedna tableta je veličine približno 14 mm × 6 mm. Urez služi samo kako bi se olakšalo lomljenje tablete radi lakšeg gutanja, a ne da bi se podijelila na jednake doze.

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

Ljubičastosmeđa, filmom obložena tableta u obliku kapsule, s utisnutom oznakom „GSI“ na jednoj strani i „9883“ na drugoj strani tablete. Jedna tableta je veličine približno 15 mm × 8 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lijek Biktarvy indiciran je za liječenje infekcije virusom humane imunodeficijencije tipa 1 (HIV-1) u odraslih i pedijatrijskih bolesnika u dobi od najmanje 2 godine i tjelesne težine od najmanje 14 kg bez dokaza o sadašnjoj ili prošloj rezistenciji virusa na skupinu inhibitora integraze, emtricitabin ili tenofovir (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Terapiju mora započeti liječnik s iskustvom u liječenju infekcije HIV-om.

Doziranje

Pedijatrijski bolesnici u dobi od najmanje 2 godine i tjelesne težine od najmanje 14 kg do manje od 25 kg

Jedna tableta od 30 mg/120 mg/15 mg uzima se jedanput na dan.

Odrasli i pedijatrijski bolesnici tjelesne težine od najmanje 25 kg

Jedna tableta od 50 mg/200 mg/25 mg uzima se jedanput na dan.

Propuštene doze

Ako bolesnik propusti uzeti dozu lijeka Biktarvy, a proteklo je manje od 18 sati od uobičajenog vremena uzimanja doze, bolesnik mora što prije uzeti lijek Biktarvy i potom ga nastaviti uzimati prema uobičajenom rasporedu. Ako bolesnik propusti uzeti dozu lijeka Biktarvy, a proteklo je više od 18 sati, bolesnik ne smije uzeti propuštenu dozu nego jednostavno treba nastaviti uzimati doze prema uobičajenom rasporedu.

Ako bolesnik povraća unutar 1 sata od uzimanja lijeka Biktarvy, mora uzeti drugu tabletu. Ako bolesnik povraća nakon što je prošao 1 sat od uzimanja lijeka Biktarvy, ne treba uzeti još jednu dozu prije sljedeće redovne doze.

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze lijeka Biktarvy u bolesnika u dobi ≥ 65 godina (vidjeti dijelove 4.8 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze lijeka Biktarvy u bolesnika s blagim (Child-Pugh stadij A) ili umjerenim (Child-Pugh stadij B) oštećenjem funkcije jetre. Lijek Biktarvy nije ispitan u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C) te se stoga primjena lijeka Biktarvy ne preporučuje u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze lijeka Biktarvy u bolesnika tjelesne težine ≥ 35 kg s procijenjenim klirensom kreatinina (CrCl) ≥ 30 ml/min.

Nije potrebna prilagodba doze lijeka Biktarvy u odraslih bolesnika sa završnim stadijem bolesti bubrega (procijenjeni CrCl < 15 ml/min) na kroničnoj hemodijalizi. Međutim, primjenu lijeka Biktarvy u pravilu treba izbjegavati u ovih bolesnika, osim kada se smatra da moguća korist nadmašuje mogući rizik (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). Na dane kada se provodi hemodijaliza, dnevnu dozu lijeka Biktarvy treba primijeniti nakon završetka terapije hemodijalizom.

Uvođenje lijeka Biktarvy treba izbjegavati u bolesnika s procijenjenim CrCl ≥ 15 ml/min i < 30 ml/min ili < 15 ml/min koji nisu na kroničnoj hemodijalizi, jer sigurnost primjene lijeka Biktarvy nije ustanovljena u tim populacijama (vidjeti dio 5.2).

Nema dostupnih podataka na temelju kojih bi se dale preporuke za doziranje u bolesnika tjelesne težine < 35 kg s oštećenjem funkcije bubrega ili u pedijatrijskih bolesnika mlađih od 18 godina sa završnim stadijem bolesti bubrega.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Biktarvy u djece mlađe od 2 godine ili tjelesne težine manje od 14 kg nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Peroralna primjena.

Biktarvy se može uzimati s hranom ili bez nje (vidjeti dio 5.2).

Zbog gorkog okusa, ne preporučuje se žvakati ili drobiti Biktarvy filmom obložene tablete.

Bolesnicima koji ne mogu tabletu progutati cijelu, tableta se može razdijeliti na polovice koje treba uzeti jednu za drugom, pazeći da se odmah uzme cijela doza.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Istodobna primjena rifampicina i gospine trave (*Hypericum perforatum*) (vidjeti dio 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Bolesnici s istodobnom infekcijom HIV-om i virusom hepatitisa B ili C

Bolesnici s kroničnim hepatitisom B ili C liječeni antiretrovirusnom terapijom izloženi su povećanom riziku od teških i potencijalno životno opasnih jetrenih nuspojava.

Podaci o sigurnosti i djelotvornosti primjene lijeka Biktarvy u bolesnika istodobno zaraženih virusom HIV-1 i virusom hepatitisa C (HCV) ograničeni su.

Biktarvy sadrži tenofovirafenamid, koji djeluje protiv virusa hepatitisa B (HBV).

Prekid terapije lijekom Biktarvy u bolesnika istodobno zaraženih HIV-om i HBV-om može biti povezan s teškim akutnim egzacerbacijama hepatitisa. Bolesnike istodobno zaražene HIV-om i HBV-om koji prekinu liječenje lijekom Biktarvy mora se pažljivo pratiti uz kliničku i laboratorijsku kontrolu tijekom najmanje nekoliko mjeseci nakon prekida liječenja.

Bolest jetre

Sigurnost i djelotvornost primjene lijeka Biktarvy u bolesnika s prisutnim značajnim bolestima jetre nisu ustanovljene.

Bolesnici s otprije prisutnim poremećajem funkcije jetre, uključujući kronični aktivni hepatitis, imaju povećanu učestalost abnormalnosti funkcije jetre tijekom kombinirane antiretrovirusne terapije (engl. *combination antiretroviral therapy*, CART) pa ih treba nadzirati u skladu sa standardnom praksom. Ako u tih bolesnika nastupe znakovi pogoršanja bolesti jetre, mora se razmisliti o privremenom ili trajnom prekidu liječenja.

Tjelesna težina i metabolički parametri

Povećanje tjelesne težine i razina lipida i glukoze u krvi mogu se pojaviti tijekom antiretrovirusne terapije. Te promjene mogu biti djelomično povezane s kontrolom bolesti i stilom života. Za lipide u nekim slučajevima postoji dokaz o učinku liječenja, dok za porast tjelesne težine nema čvrstog dokaza povezanosti s bilo kojim posebnim liječenjem. Za nadzor lipida i glukoze u krvi dane su preporuke u utvrđenim smjernicama za liječenje HIV-a. Poremećaje lipida potrebno je prikladno klinički liječiti.

Poremećaj funkcije mitohondrija nakon izloženosti *in utero*

Analozi nukleozida i nukleotida mogu u različitom stupnju utjecati na funkciju mitohondrija, a taj je utjecaj najizraženiji uz stavudin, didanozin i zidovudin. Postoje izvješća o poremećaju funkcije mitohondrija kod HIV-negativne dojenčadi koja je bila *in utero* i/ili postnatalno izložena analogima nukleozida; ova su se izvješća pretežno odnosila na liječenje režimima koji su sadržavali zidovudin. Glavne zabilježene nuspojave bile su hematološki poremećaji (anemija, neutropenija) i metabolički

poremećaji (hiperlaktatemija, hiperlipazemija). Ti su događaji često bili prolazni. Rijetko su zabilježeni neurološki poremećaji s kasnim nastupom (hipertonija, konvulzija, abnormalno ponašanje). Trenutačno nije poznato jesu li takvi neurološki poremećaji prolazni ili trajni. Te nalaze treba uzeti u obzir u svakog djeteta koje je *in utero* bilo izloženo analogima nukleozida/nukleotida, a koje je imalo tešku kliničku sliku nepoznate etiologije, osobito neurološke nalaze. Ti nalazi ne utječu na trenutačno važeće nacionalne preporuke za primjenu antiretrovirusne terapije u trudnica u cilju sprječavanja vertikalnog prijenosa HIV-a.

Sindrom imunološke reaktivacije

U bolesnika zaraženih HIV-om s teškom imunodeficijencijom u vrijeme uvođenja CART-a može doći do upalne reakcije na asimptomatske ili rezidualne oportunističke patogene, koja može uzrokovati ozbiljna klinička stanja ili pogoršanje simptoma. Takve su reakcije tipično zapažene unutar prvih nekoliko tjedana ili mjeseci po uvođenju CART-a. Relevantni primjeri obuhvaćaju citomegalovirusni retinitis, generalizirane i/ili žarišne mikobakterijske infekcije, te upalu pluća uzrokovanu *Pneumocystis jirovecii*. Svaki upalni simptom treba procijeniti i, kada je to potrebno, uvesti liječenje.

Zabilježeno je da se u stanju imunološke reaktivacije pojavljuju i autoimuni poremećaji (kao što su Gravesova bolest i autoimuni hepatitis); međutim, zabilježeno vrijeme do njihova nastupa prilično je raznoliko i ti se događaji mogu pojaviti mnogo mjeseci nakon početka liječenja.

Oportunističke infekcije

Bolesnike treba upozoriti da Biktarvy ili neka druga antiretrovirusna terapija neće izliječiti HIV-infekciju i da mogu i dalje razvijati oportunističke infekcije i druge komplikacije infekcije HIV-om. Stoga bi ti bolesnici morali ostati pod strogim kliničkim nadzorom liječnika koji imaju iskustva u liječenju bolesnika s bolestima povezanim s HIV-om.

Osteonekroza

Iako se smatra da je etiologija multifaktorska (uključujući primjenu kortikosteroida, konzumaciju alkohola, tešku imunosupresiju, veći indeks tjelesne mase), zabilježeni su slučajevi osteonekroze osobito u bolesnika s uznapredovalom HIV-bolešću i/ili dugotrajnom izloženosti CART-u. Bolesnike treba uputiti da se obrate liječniku ako osjete bolove u zglobovima, ukočenost zglobova ili poteškoće pri kretanju.

Nefrotoksičnost

Nakon stavljanja u promet lijekova koji sadrže tenofoviralfenamid prijavljeni su slučajevi oštećenja funkcije bubrega, uključujući akutno zatajenje bubrega i proksimalnu bubrežnu tubulopatiju. Mogući rizik od nefrotoksičnosti kao posljedice kronične izloženosti niskim razinama tenofovira zbog doziranja tenofoviralfenamida ne može se isključiti (vidjeti dio 5.3).

U svih se bolesnika preporučuje procjena bubrežne funkcije prije ili na početku terapije lijekom Biktarvy te njezino praćenje tijekom terapije, prema kliničkoj potrebi. U bolesnika u kojih dođe do klinički značajnog smanjenja bubrežne funkcije ili se pojave znakovi proksimalne bubrežne tubulopatije potrebno je razmotriti prekid primjene lijeka Biktarvy.

Bolesnici sa završnim stadijem bolesti bubrega na kroničnoj hemodijalizi

Primjenu lijeka Biktarvy u pravilu treba izbjegavati, ali je moguća u odraslih osoba sa završnim stadijem bolesti bubrega (procijenjeni CrCl < 15 ml/min) na kroničnoj hemodijalizi ako moguća korist nadmašuje moguću rizik (vidjeti dio 4.2). U ispitivanju primjene emtricitabina + tenofoviralfenamida u kombinaciji s elvitegravinom + kobicistatom kao fiksne kombinacije u jednoj tableti (E/C/F/TAF) u odraslih osoba zaraženih virusom HIV-1 sa završnim stadijem bolesti bubrega (procijenjeni CrCl < 15 ml/min) na kroničnoj hemodijalizi, djelotvornost se održala tijekom 96 tjedana, ali je izloženost emtricitabinu bila značajno veća nego u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega.

Djelotvornost se također održala u fazi produžetka ispitivanja, u kojoj je 10 bolesnika prebačeno na lijek Biktarvy i primalo ga 48 tjedana. Iako nisu utvrđene dodatne nuspojave, neizvjesne su implikacije povećane izloženosti emtricitabinu (vidjeti dijelove 4.8 i 5.2).

Istodobna primjena drugih lijekova

Lijek Biktarvy ne smije se davati istodobno s antacidima koji sadrže magnezij/aluminij ili s dodacima prehrani koji sadrže željezo uzetim natašte. Biktarvy treba dati najmanje 2 sata prije ili s hranom 2 sata poslije antacida koji sadrže magnezij i/ili aluminij. Biktarvy treba davati najmanje 2 sata prije dodataka koji sadrže željezo ili ga treba uzimati s hranom (vidjeti dio 4.5).

Neke se lijekove ne preporučuje primjenjivati istodobno s lijekom Biktarvy: atazanavir, karbamazepin, ciklosporin (i.v. ili peroralno), okskarbazepin, fenobarbital, fenitoin, rifabutin, rifapentin ili sukralfat.

Biktarvy se ne smije primjenjivati istodobno s drugim antiretrovirusnim lijekovima.

Pedijatrijska populacija

Smanjenja mineralne gustoće kostiju (engl. *bone mineral density*, BMD) ($\geq 4\%$) kralježnice i cijeloga tijela osim glave (engl. *total body less head*, TBLH) zabilježena su u bolesnika u dobi od 3 do < 12 godina koji su tijekom 48 tjedana primali lijekove koji sadrže tenofoviralfenamid (vidjeti dio 4.8). Neizvjesno je kakvi su dugoročni učinci promjena BMD-a na kost koja raste, uključujući rizik od prijeloma. Za odluku o odgovarajućem praćenju tijekom liječenja preporučuje se multidisciplinarni pristup.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

Biktarvy se ne smije primjenjivati istodobno s lijekovima koji sadrže tenofoviralfenamid, tenofoviridzoproksil, lamivudin ili adefovirdipivoksil koji se primjenjuju u liječenju infekcije HBV-om.

Biktegravir

Biktegravir je supstrat CYP3A i UGT1A1. Istodobna primjena biktegravira i lijekova koji su jaki induktori i CYP3A i UGT1A1, kao što su rifampicin ili gospina trava, može značajno smanjiti koncentracije biktegravira u plazmi, što može dovesti do gubitka terapijskog učinka lijeka Biktarvy i razvoja rezistencije pa je stoga istodobna primjena kontraindicirana (vidjeti dio 4.3). Istodobna primjena biktegravira i lijekova koji su jaki inhibitori i CYP3A i UGT1A1, kao što je atazanavir, može znatno povećati koncentracije biktegravira u plazmi pa se stoga istodobna primjena ne preporučuje.

Biktegravir je supstrat i P-gp-a i proteina rezistencije karcinoma dojke (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP). Klinička značajnost ove pojave nije utvrđena. Stoga se savjetuje oprez kada se biktegravir kombinira s lijekovima za koje se zna da inhibiraju P-gp i/ili BCRP (npr. makrolidi, ciklosporin, verapamil, dronedaron, glekaprevir/pibrentasvir) (vidjeti također tablicu u nastavku).

Biktegravir inhibira prijenosnik organskih kationa 2 (engl. *organic cation transporter 2*, OCT2) i prijenosnik za izlučivanje više lijekova i toksina (engl. *multidrug and toxin extrusion transporter 1*, MATE1) *in vitro*. Istodobna primjena lijeka Biktarvy sa supstratom OCT2 i MATE1, metforminom, nije rezultirala klinički značajnim povećanjem izloženosti metforminu. Lijek Biktarvy može se primjenjivati istodobno sa supstratima OCT2 i MATE1.

Biktegravir nije ni inhibitor niti induktor CYP-a *in vivo*.

Emtricitabin

In vitro i klinička farmakokinetička ispitivanja interakcija lijekova pokazala su da je mogućnost interakcija posredovanih CYP-sustavom za emtricitabin s drugim lijekovima mala. Istodobna primjena emtricitabina s lijekovima koji se eliminiraju aktivnom tubularnom sekrecijom može povećati koncentracije emtricitabina i/ili istodobno primijenjenog lijeka. Lijekovi koji smanjuju funkciju bubrega mogu povećati koncentracije emtricitabina.

Tenofoviralfenamid

Tenofoviralfenamid se transportira P-gp-om i BCRP-om. Istodobna primjena lijeka Biktarvy s lijekovima koji jako utječu na aktivnost P-gp-a i BCRP-a može dovesti do promjena u apsorpciji tenofoviralfenamida. Očekuje se da će lijekovi koji induciraju aktivnost P-gp-a (npr. rifabutin, karbamazepin, fenobarbital) smanjiti apsorpciju tenofoviralfenamida, što uzrokuje smanjenje koncentracije tenofoviralfenamida u plazmi, koje može dovesti do gubitka terapijskog učinka lijeka Biktarvy i razvoja rezistencije. Istodobna primjena lijeka Biktarvy s drugim lijekovima koji inhibiraju P-gp i BCRP može povećati apsorpciju i koncentraciju tenofoviralfenamida u plazmi.

Tenofoviralfenamid nije ni inhibitor niti induktor CYP3A *in vivo*.

Druge interakcije

Interakcije lijeka Biktarvy ili njegovih pojedinih komponenti i istodobno primijenjenih lijekova navedene su u tablici 1 (povećanje je označeno kao “↑”, smanjenje kao “↓”, bez promjene kao “↔”); svi su rasponi bez učinka 70 % - 143 %).

Tablica 1: Interakcije između lijeka Biktarvy ili njegovih pojedinih komponenti s drugim lijekovima

Lijekovi prema terapijskim područjima / mogući mehanizam interakcije	Učinci na razinu lijekova. Srednja vrijednost postotka promjene za AUC, C _{max} , C _{min}	Preporuka za istodobnu primjenu s lijekom Biktarvy
BILJNI LIJEKOVI		
Gospina trava (<i>Hypericum perforatum</i>) (indukcija CYP3A, UGT1A1 i P-gp)	Interakcija nije ispitana ni s jednom komponentom lijeka Biktarvy. Istodobna primjena može smanjiti koncentracije biktegravira i tenofoviralfenamida u plazmi.	Istodobna primjena lijeka Biktarvy s gospinom travom kontraindicirana je zbog djelovanja gospine trave na biktegravir, sastojak lijeka Biktarvy.
ANTIINFektivNI LIJEKOVI		
Antimikobakterijski lijekovi		
Rifampicin (600 mg jedanput na dan), Biktegravir ¹ (indukcija CYP3A, UGT1A1 i P-gp)	Biktegravir: AUC: ↓ 75 % C _{max} : ↓ 28 % Interakcija nije ispitana s tenofoviralfenamidom. Istodobna primjena rifampicina može smanjiti koncentracije tenofoviralfenamida u plazmi.	Istodobna primjena kontraindicirana je zbog djelovanja rifampicina na biktegravir, sastojak lijeka Biktarvy.

Lijekovi prema terapijskim područjima / mogući mehanizam interakcije	Učinci na razinu lijekova. Srednja vrijednost postotka promjene za AUC, C_{max}, C_{min}	Preporuka za istodobnu primjenu s lijekom Biktarvy
Rifabutin (300 mg jedanput na dan), Biktegravir ¹ (indukcija CYP3A i P-gp)	Biktegravir: AUC: ↓ 38 % C _{min} : ↓ 56 % C _{max} : ↓ 20 % Interakcija nije ispitana s tenofoviralfenamidom. Istodobna primjena rifabutina može smanjiti koncentracije tenofoviralfenamida u plazmi.	Istodobna primjena se ne preporučuje zbog očekivanog smanjenja tenofoviralfenamida.
Rifapentin (indukcija CYP3A i P-gp)	Interakcija nije ispitana ni s jednom komponentom lijeka Biktarvy. Istodobna primjena rifapentina može smanjiti koncentracije biktegravira i tenofoviralfenamida u plazmi.	Ne preporučuje se istodobna primjena.
Antivirusni lijekovi za HIV-1		
Atazanavir (300 mg jedanput na dan), kobicistat (150 mg jedanput na dan), biktegravir ¹ (inhibicija CYP3A, UGT1A1 i P-gp/BCRP)	Biktegravir: AUC: ↑ 306 % C _{max} : ↔	Ne preporučuje se istodobna primjena.
Atazanavir (400 mg jedanput na dan), biktegravir ¹ (Inhibira CYP3A i UGT1A1)	Biktegravir: AUC: ↑ 315 % C _{max} : ↔	
Antivirusni lijekovi za virus hepatitisa C		
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg jedanput na dan), Biktegravir/emtricitabin/tenofoviralfenamid ²	Biktegravir: 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} : ↔ Metabolit sofosbuvira GS331007: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Nije potrebna prilagodba doze nakon istodobne primjene.

Lijekovi prema terapijskim područjima / mogući mehanizam interakcije	Učinci na razinu lijekova. Srednja vrijednost postotka promjene za AUC, C _{max} , C _{min}	Preporuka za istodobnu primjenu s lijekom Biktarvy
<p>Sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (400/100/100 + 100 mg³ jedanput na dan), biktegravir/emtricitabin/tenofovirafenamid</p> <p>(inhibicija P-gp/BCRP)</p>	<p>Biktegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Tenofovirafenamid: AUC: ↑ 57 % C_{max}: ↑ 28 %</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Metabolit sofosbuvira GS331007: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Voksilaprevir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p>	<p>Nije potrebna prilagodba doze nakon istodobne primjene.</p>
Antimikotici		
<p>Vorikonazol (300 mg dvaput na dan), biktegravir¹</p> <p>(inhibicija CYP3A)</p>	<p>Biktegravir: AUC: ↑ 61 % C_{max}: ↔</p>	<p>Nije potrebna prilagodba doze nakon istodobne primjene.</p>
<p>Itrakonazol Posakonazol</p> <p>(inhibicija P-gp/BCRP)</p>	<p>Interakcija nije ispitana ni s jednom komponentom lijeka Biktarvy. Istodobna primjena itrakonazola ili posakonazola može povisiti koncentracije biktegravira u plazmi.</p>	
Makrolidi		
<p>Azitromicin Klaritromicin</p> <p>(Inhibicija P-gp-a)</p>	<p>Interakcija nije ispitana. Istodobna primjena azitromicina ili klaritromicina može povećati koncentracije biktegravira u plazmi.</p>	<p>Savjetuje se oprez zbog mogućeg djelovanja tih lijekova na biktegravir, sastojak lijeka Biktarvy.</p>
ANTIKONVULZIVI		
<p>Karbamazepin (titriran sa 100 mg na 300 mg dvaput na dan), emtricitabin/tenofovirafenamid⁴</p> <p>(indukcija CYP3A, UGT1A1, i P-gp)</p>	<p>Tenofovirafenamid: AUC: ↓ 54 % C_{max}: ↓ 57 %</p> <p>Interakcija s biktegravirom nije ispitana. Istodobna primjena s karbamazepinom može smanjiti koncentracije biktegravira u plazmi.</p>	<p>Ne preporučuje se istodobna primjena.</p>

Lijekovi prema terapijskim područjima / mogući mehanizam interakcije	Učinci na razinu lijekova. Srednja vrijednost postotka promjene za AUC, C _{max} , C _{min}	Preporuka za istodobnu primjenu s lijekom Biktarvy
Okskarbazepin Fenobarbital Fenitoin (indukcija CYP3A, UGT1A1 i P-gp)	Interakcija nije ispitana ni s jednom komponentom lijeka Biktarvy. Istodobna primjena s okskarbazepinom, fenobarbitalom ili fenitoinom može smanjiti koncentracije biktegravira i tenofoviralafenamida u plazmi.	Ne preporučuje se istodobna primjena.
ANTACIDI, DODACI PREHRANI I PUFERIMA OBLOŽENI LIJEKOVI		
Otopina antacida koji sadrže magnezij/aluminij (jedna doza od 20 ml ³), biktegravir (kelacija s polivalentnim kationima)	Biktegravir (otopina antacida 2 sata prije, natašte): AUC: ↓ 52 % C _{max} : ↓ 58 % Biktegravir (otopina antacida 2 sata poslije, natašte): AUC: ↔ C _{max} : ↔ Biktegravir (istodobna primjena, natašte): AUC: ↓ 79 % C _{max} : ↓ 80 % Biktegravir (istodobna primjena s hranom): AUC: ↓ 47 % C _{max} : ↓ 49 %	Lijek Biktarvy ne smije se uzimati istodobno s dodacima koji sadrže magnezij i/ili aluminij zbog očekivanog znatnog smanjenja izloženosti biktegraviru (vidjeti dio 4.4). Biktarvy treba davati najmanje 2 sata prije ili s hranom 2 sata poslije antacida koji sadrže magnezij i/ili aluminij.
Željezov fumarat (jedna doza od 324 mg), biktegravir (kelacija s polivalentnim kationima)	Biktegravir (istodobna primjena, natašte): AUC: ↓ 63 % C _{max} : ↓ 71 % Biktegravir (istodobna primjena s hranom): AUC: ↔ C _{max} : ↓ 25 %	Biktarvy treba davati najmanje 2 sata prije dodataka koji sadrže željezo ili zajedno s hranom.
Kalcijev karbonat (jedna doza od 1200 mg), biktegravir (kelacija s polivalentnim kationima)	Biktegravir (istodobna primjena, natašte): AUC: ↓ 33 % C _{max} : ↓ 42 % Biktegravir (istodobna primjena s hranom): AUC: ↔ C _{max} : ↔	Biktarvy i dodaci prehrani koji sadrže kalcij smiju se uzimati zajedno, bez obzira na hranu.
Sukralfat (kelacija s polivalentnim kationima)	Interakcija nije ispitana ni s jednom komponentom lijeka Biktarvy. Istodobna primjena može smanjiti koncentracije biktegravira u plazmi.	Ne preporučuje se istodobna primjena.

Lijekovi prema terapijskim područjima / mogući mehanizam interakcije	Učinci na razinu lijekova. Srednja vrijednost postotka promjene za AUC, C _{max} , C _{min}	Preporuka za istodobnu primjenu s lijekom Biktarvy
ANTIDEPRESIVI		
Sertralin (jedna doza 50 mg), tenofoviralfenamid ⁶	Tenofoviralfenamid: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Sertralin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Ne očekuje se interakcija s biktegravinom i emtricitabinom.	Nije potrebna prilagodba doze nakon istodobne primjene.
IMUNOSUPRESIVI		
Ciklosporin (i.v. ili peroralno) (inhibicija P-gp-a)	Interakcija nije ispitana ni s jednom komponentom lijeka Biktarvy. Očekuje se da će istodobna primjena ciklosporina (i.v. ili peroralno) povećati koncentracije i biktegravira i tenofoviralfenamida u plazmi.	Ne preporučuje se istodobna primjena ciklosporina (i.v. ili peroralno). Ako je potrebna ta kombinacija, preporučuje se kliničko i biološko praćenje, posebice funkcije bubrega.
ORALNI ANTIDIJABETICI		
Metformin (500 mg dva puta na dan), biktegravir/emtricitabin/tenofoviralfenamid (inhibicija OCT2/MATE1)	Metformin: AUC: ↑ 39 % C _{min} : ↑ 36 % C _{max} : ↔	Nije potrebna prilagodba doze nakon istodobne primjene u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega. U bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega, potrebno je razmotriti pomno praćenje kada se počinje s istodobnom primjenom biktegravira i metformina, zbog povećanog rizika od laktacidoze u ovih bolesnika. Ako je potrebno, treba razmisliti o prilagodbi doze metformina.
ORALNA KONTRACENCIJA		
Norgestimat (0,180/0,215/0,250 mg jedanput na dan)/ etinilestradiol (0,025 mg jedanput na dan), biktegravir ¹	Norelgestromin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Nije potrebna prilagodba doze nakon istodobne primjene.
Norgestimat (0,180/0,215/0,250 mg jedanput na dan), etinilestradiol (0,025 mg jedanput na dan) emtricitabin/tenofoviralfenamid ⁴	Norgestrel: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Etinilestradiol: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	
SEDATIVI/HIPNOTICI		
Midazolam (jedna doza od 2 mg, sirup), biktegravir/emtricitabin/tenofoviralfenamid	Midazolam: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Nije potrebna prilagodba doze nakon istodobne primjene.

1 To je ispitivanje provedeno primjenom jedne doze biktegravira od 75 mg.

2 To je ispitivanje provedeno primjenom biktegravira/emtricitabina/tenofoviralfenamida od 75/200/25 mg jedanput na dan.

3 Ispitivanje provedeno s dodatnih 100 mg voksilaprevira da bi se postigla izloženost voksilapreviru kakva se očekuje u bolesnika zaraženih HCV-om.

- 4 To je ispitivanje provedeno pomoću emtricitabina/tenofoviralfenamida od 200/25 mg jedanput na dan.
- 5 Antacid maksimalne jačine sadržavao je 80 mg aluminijeva hidroksida, 80 mg magnezijeva hidroksida i 8 mg simetikona po ml.
- 6 To je ispitivanje provedeno pomoću elvitegravira/kobicistata/emtricitabina/tenofoviralfenamida od 150/150/200/10 mg jedanput na dan.

Na temelju ispitivanja interakcija lijekova provedenih s lijekom Biktarvy ili komponentama lijeka Biktarvy, ne očekuju se klinički značajne interakcije s: amlodipinom, atorvastatinom, buprenorfinom, drospirenonom, famciklovirom, famotidinom, flutikazonom, metadonom, naloksonom, norbuprenorfinom, omeprazolom ili rosuvastatinom.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni biktegravira ili tenofoviralfenamida u trudnica ograničeni (manje od 300 trudnoća). Opsežni podaci (više od 1000 izloženih trudnoća) ne ukazuju na malformacije ili fetoneonatalni toksični učinak povezan s emtricitabinom.

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak emtricitabina na parametre plodnosti, trudnoću, razvoj fetusa, okot ili postnatalni razvoj. Ispitivanja na životinjama kojima su biktegravir i tenofoviralfenamid davani odvojeno nisu pokazala nikakve dokaze štetnih učinaka na parametre plodnosti, trudnoću ili razvoj fetusa (vidjeti dio 5.3).

Lijek Biktarvy smije se primjenjivati tijekom trudnoće samo ako moguća korist opravdava mogući rizik za fetus.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se biktegravir ili tenofoviralfenamid u majčino mlijeko. Emtricitabin se izlučuje u majčino mlijeko. U ispitivanjima na životinjama, biktegravir je bio otkriven u plazmi mladunčadi štakora koja sišu majčino mlijeko, vjerojatno zbog prisutnosti biktegravira u mlijeku, ali nije imao učinke na ovu mladunčad. Ispitivanja na životinjama pokazala su da se tenofovir izlučuje u mlijeko životinja.

Nema dovoljno podataka o učincima svih komponenti lijeka Biktarvy na novorođenčad/dojenčad; stoga se lijek Biktarvy ne smije primjenjivati tijekom dojenja.

Kako bi se izbjeglo prenošenje HIV-a na dojenče, preporučuje se da žene koje žive s HIV-om ne doje.

Plodnost

Nisu dostupni podaci o učinku lijeka Biktarvy na plodnost u ljudi. Ispitivanja na životinjama pokazala su da biktegravir, emtricitabin i tenofoviralfenamid nemaju učinke na parenje ili plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Biktarvy može malo utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnike treba obavijestiti da je zabilježena omaglica tijekom liječenja komponentama lijeka Biktarvy (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

U kliničkim ispitivanjima primjene lijeka Biktarvy u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni, najčešće prijavljene nuspojave tijekom faze dvostruko slijepog liječenja (144. tjedan) bile su glavobolja (5 %), proljev (5 %) i mučnina (4 %).

Tablični prikaz nuspojava

Procjena nuspojava temelji se na podacima o sigurnosti primjene iz svih ispitivanja faze 2 i 3 lijeka Biktarvy i iz razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet. Nuspojave u tablici 2 navedene su prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Učestalost je definirana kako slijedi: često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$) i rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$).

Tablica 2: Tablični popis nuspojava¹

Učestalost	Nuspojava
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>	
Manje često:	anemija ²
<i>Psijijatrijski poremećaji</i>	
Često:	depresija, abnormalni snovi
Manje često:	suicidalno promišljanje, pokušaj suicida (osobito u bolesnika s depresijom ili psihijatrijskom bolešću u postojećoj anamnezi), anksioznost, poremećaji spavanja
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	
Često:	glavobolja, omaglica
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	
Često:	proljev, mučnina
Manje često:	povraćanje, bol u abdomenu, dispepsija, flatulencija
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>	
Manje često:	hiperbilirubinemija
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	
Manje često:	angioedem ^{3, 4} , osip, svrbež, urtikarija ⁴
Rijetko:	Stevens-Johnsonov sindrom ⁵
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>	
Manje često:	artralgija
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	
Često:	umor

1 Osim angioedema, anemije, urtikarije i Stevens-Johnsonovog sindroma (vidjeti podnožne bilješke 2–5), sve su nuspojave bile utvrđene u kliničkim ispitivanjima lijeka Biktarvy. Učestalosti su izvedene iz podataka prikupljenih tijekom faze dvostruko slijepog liječenja (144. tjedan) u kliničkim ispitivanjima faze 3 lijeka Biktarvy u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni (GS-US-380-1489 i GS-US-380-1490).

2 Ova nuspojava nije opažena u kliničkim ispitivanjima lijekova koji sadrže emtricitabin + tenofoviralfenamid, ali je prepoznata u kliničkim ispitivanjima emtricitabina i nakon njegova stavljanja u promet kad se primjenjivao s drugim antiretrovirusnim lijekovima.

3 Ova nuspojava prepoznata je tijekom praćenja lijekova koji sadrže emtricitabin nakon njihova stavljanja u promet.

4 Ova nuspojava prepoznata je tijekom praćenja lijekova koji sadrže tenofoviralfenamid nakon njihova stavljanja u promet.

5 Ova nuspojava prepoznata je tijekom praćenja lijeka Biktarvy nakon njegovog stavljanja u promet. Učestalost je izračunata upotrebom 3/X, pri čemu X predstavlja ukupan broj ispitanika izloženih lijeku Biktarvy u kliničkim ispitivanjima (N = 3963).

Opis odabranih nuspojava

Metabolički parametri

Tijekom antiretrovirusne terapije mogu se povećati tjelesna težina i povišiti razine lipida i glukoze u krvi (vidjeti dio 4.4).

Sindrom imunološke reaktivacije

U bolesnika zaraženih HIV-om s teškom imunodeficijencom u vrijeme početka CART-a može nastati upalna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke infekcije. Zabilježeni su i

autoimuni poremećaji (poput Gravesove bolesti i autoimunog hepatitisa); međutim, zabilježeno vrijeme do njihova nastupa poremećaja prilično je raznoliko i ti se događaji mogu pojaviti mnogo mjeseci nakon početka liječenja (vidjeti dio 4.4).

Osteonekroza

Zabilježeni su slučajevi osteonekroze, osobito u bolesnika s općepoznatim čimbenicima rizika, uznapredovalom HIV-bolešću ili dugotrajnom izloženošću CART-u. Učestalost nije poznata (vidjeti dio 4.4).

Promjene serumskog kreatinina

Pokazalo se da biktegravir uzrokuje porast serumskog kreatinina zbog inhibicije tubularne sekrecije kreatinina; međutim, te se promjene ne smatraju klinički značajnima jer ne odražavaju promjenu u brzini glomerularne filtracije. Serumski kreatinin povisio se do 4. tjedna liječenja i ostao stabilan do 144. tjedna. U ispitivanjima GS-US-380-1489 i GS-US-380-1490, medijan (Q1, Q3) serumskog kreatinina povećao se od početne vrijednosti do 144. tjedna za 0,11 (0,03; 0,19) mg/dl (9,7 [2,7; 16,8] $\mu\text{mol/l}$) u skupinama liječenima lijekom Biktarvy; 0,11 (0,04; 0,19) mg/dl (9,7 [3,5; 16,8] $\mu\text{mol/l}$) u abakavir/dolutegravir/lamivudinom liječenim skupinama i 0,12 (0,06; 0,21) mg/dl (10,6 [5,3; 18,6] $\mu\text{mol/l}$) u dolutegravir + emtricitabin/tenofovirafenamidom liječenim skupinama. U bolesnika koji su u kliničkim ispitivanjima primali lijek Biktarvy, do 144. tjedna nije bilo prekida liječenja uzrokovanih nuspojavama povezanim s bubrezima.

Promjene bilirubina

U ispitivanjima GS-US-380-1489 i GS-US-380-1490, povećanje ukupnog bilirubina opaženo je u 17 % bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni, a primali su lijek Biktarvy do 144. tjedna. Povećanja su prvenstveno bila 1. stupnja (12 %) i 2. stupnja (4 %) ($\geq 1,0$ - 2,5 puta iznad gornje granice normale [GGN]) i nisu bila povezana s jetrenim nuspojavama ili drugim laboratorijskim abnormalnostima jetrenih nalaza. Pet bolesnika kojima je primijenjen Biktarvy (1 %) imala su povišenje bilirubina 3. stupnja koje se nije smatralo povezano s ispitivanim lijekom. U kliničkim ispitivanjima lijeka Biktarvy, do 144. tjedna nije bilo prekida liječenja uzrokovanih nuspojavama povezanim s jetrom.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost lijeka Biktarvy procijenjena je u 50 adolescenata u dobi od 12 do < 18 godina i tjelesne težine ≥ 35 kg zaraženih virusom HIV-1 do 96. tjedna (48-tjedna glavna faza i 48-tjedni produžetak), u 50 djece u dobi od 6 do < 12 godina i tjelesne težine ≥ 25 kg do 96. tjedna (48-tjedna glavna faza i 48-tjedni produžetak) te u 22 djeteta u dobi od ≥ 2 godine i tjelesne težine ≥ 14 do < 25 kg do 24. tjedna u otvorenom kliničkom ispitivanju (GS-US-380-1474). U ovom ispitivanju nisu zabilježene nove nuspojave u pedijatrijskih ispitanika u dobi od 2 godine i starijih koji žive s virusom HIV-1 u usporedbi s odraslim ispitanicima koji žive s virusom HIV-1. Podaci o mineralnoj gustoći kostiju nisu prikupljeni u ovom ispitivanju. U pedijatrijskih bolesnika koji su 48 tjedana primali druge lijekove koji sadrže tenofovirafenamid zabilježeno je smanjenje BMD-a kralježnice i TBLH-a ≥ 4 % (vidjeti dio 4.4).

Druge posebne populacije

Bolesnici s istodobnom infekcijom hepatitisom B

U 16 odraslih bolesnika s istodobnom infekcijom HIV-om i HBV-om koji su primali lijek Biktarvy (8 odraslih osoba zaraženih HIV-om i HBV-om koje prethodno nisu bile liječene u ispitivanju GS-US-380-1490; 8 odraslih osoba zaraženih HIV-om i HBV-om s virusnom supresijom u ispitivanju GS-US-380-1878), sigurnosni profil lijeka Biktarvy bio je sličan onome u bolesnika zaraženih samo virusom HIV-1 (vidjeti dio 5.1).

Starije osobe

Ispitivanja GS-US-380-1844, GS-US-380-1878 i posebno ispitivanje GS-US-380-4449 provedeno u bolesnika u dobi ≥ 65 godina (u kojem je procijenjeno 86 ispitanika u dobi ≥ 65 godina zaraženih virusom HIV-1 s virusnom supresijom) obuhvatila su 111 bolesnika u dobi ≥ 65 godina koji su primali lijek Biktarvy. U tih bolesnika nisu bile opažene nikakve razlike u sigurnosnom profilu lijeka Biktarvy.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Sigurnost primjene emtricitabina + tenofoviralfenamida procijenjena je u otvorenom kliničkom ispitivanju (GS-US-292-1825) s jednom skupinom, u kojem je 55 virološki suprimiranih bolesnika zaraženih virusom HIV-1 sa završnim stadijem bolesti bubrega (procijenjena brzina glomerularne filtracije Cockcroft-Gaultovom metodom [$eGFR_{CG}$] < 15 ml/min) na kroničnoj hemodijalizi primalo emtricitabin + tenofoviralfenamid u kombinaciji s elvitegravirom + kobicistatom kao fiksnu kombinaciju u jednoj tableti tijekom 96 tjedana. U fazi produžetka ispitivanja GS-US-292-1825, 10 je bolesnika prebačeno na lijek Biktarvy koji su primali tijekom 48 tjedana. U ovom ispitivanju nisu utvrđene dodatne nuspojave u bolesnika sa završnim stadijem bolesti bubrega na kroničnoj hemodijalizi (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

U slučaju predoziranja bolesnik mora biti pod nadzorom radi znakova toksičnosti (vidjeti dio 4.8). Liječenje predoziranja lijekom Biktarvy obuhvaća opće potporne mjere uključujući nadzor vitalnih znakova i praćenje kliničkog stanja bolesnika.

Ne postoji specifični antidot za predoziranje lijekom Biktarvy. Budući da je biktegravir u visokom postotku vezan za proteine plazme, nije vjerojatno da će se značajno ukloniti hemodijalizom ili peritonejskom dijalizom. Emtricitabin se može ukloniti hemodijalizom, kojom se uklanja približno 30 % doze emtricitabina tijekom 3 sata trajanja dijalize s početkom unutar 1,5 sata nakon doziranja emtricitabina. Tenofovir se učinkovito uklanja hemodijalizom s koeficijentom ekstrakcije od približno 54 %. Nije poznato mogu li se emtricitabin ili tenofovir ukloniti peritonejskom dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antivirusni lijekovi za sistemsku primjenu; antivirusni lijekovi za liječenje HIV-infekcija, kombinacije. ATK oznaka: J05AR20

Mehanizam djelovanja i farmakodinamički učinci

Biktegravir je inhibitor integraze (engl. *integrase strand transfer inhibitor*, INSTI) koji se veže za aktivno mjesto integraze i blokira korak prijenosa lanca u okviru integracije retrovirusne deoksiribonukleinske kiseline (DNA), što je ključno za replikacijski ciklus HIV-a. Biktegravir je aktivan protiv virusa HIV-1 i HIV-2.

Emtricitabin je nukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze (engl. *nucleoside reverse transcriptase inhibitor*, NRTI) i nukleozidni analog 2'-deoksicitidina. Stanični enzimi fosforiliraju emtricitabin u emtricitabin trifosfat. Emtricitabin trifosfat inhibira replikaciju HIV-a ugradnjom u virusnu DNA pomoću reverzne transkriptaze (RT) što dovodi do prekida lanca DNA. Emtricitabin je aktivan protiv virusa HIV-1, HIV-2 i HBV.

Tenofoviralfenamid je nukleotidni inhibitor reverzne transkriptaze (engl. *nucleotide reverse transcriptase inhibitor*, NtRTI) i fosforoamidatni prolijek tenofovira (analog 2'-deoksiadenozin monofosfata). Tenofoviralfenamid prodire u stanice te je zbog povećane stabilnosti u plazmi i intracelularne aktivacije hidrolizom pomoću katepsina A djelotvorniji od tenofoviridizoproksila u

koncentriranju tenofovira u mononuklearnim stanicama periferne krvi (engl. *peripheral blood mononuclear cells*, PBMCs), (uključujući limfocite i druge ciljane stanice virusa HIV-a) i makrofagima. Unutar stanice se tenofovir naknadno fosforilira u farmakološki aktivan metabolit tenofovirdifosfat. Tenofovirdifosfat inhibira replikaciju HIV-a ugradnjom u virusnu DNA pomoću HIV-RT-a, što dovodi do prekida lanca DNA. Tenofovir je aktivan protiv virusa HIV-1, HIV-2 i HBV.

Antivirusno djelovanje *in vitro*

Antivirusna aktivnost biktegravira protiv laboratorijskih i kliničkih izolata virusa HIV-1 procijenjena je na limfoblastoidnim staničnim linijama, PBMCs-ovima, primarnim monocitnim/makrofagnim stanicama i CD4+ T-limfocitima. Vrijednosti 50 % učinkovite koncentracije (EC₅₀) za biktegravir bile su u rasponu od < 0,05 do 6,6 nM. Vrijednost EC₉₅ biktegravira prilagođena za vezivanje proteina bila je 361 nM (0,162 µg/ml) za divlji tip virusa HIV-1. Biktegravir je pokazao antivirusnu aktivnost u staničnoj kulturi protiv skupine HIV-1 (M, N, O) uključujući podtipove A, B, C, D, E, F i G (vrijednosti EC₅₀ bile su u rasponu od < 0,05 do 1,71 nM) i aktivnost protiv virusa HIV-2 (EC₅₀ = 1,1 nM).

Antivirusna aktivnost emtricitabina protiv laboratorijskih i kliničkih izolata virusa HIV-1 procijenjena je na limfoblastoidnim staničnim linijama, staničnoj liniji MAGI CCR5 i PBMCs-ovima. Vrijednosti EC₅₀ za emtricitabin bile su u rasponu 0,0013 do 0,64 µM. Emtricitabin je pokazao antivirusnu aktivnost u staničnoj kulturi protiv podtipova virusa HIV-1 A, B, C, D, E, F i G (vrijednosti EC₅₀ bile su u rasponu od 0,007 do 0,075 µM) i aktivnost protiv virusa HIV-2 (vrijednosti EC₅₀ bile su u rasponu od 0,007 do 1,5 µM).

Antivirusna aktivnost tenofoviralafenamida protiv laboratorijskih i kliničkih izolata virusa HIV-1 podtipa B procijenjena je na limfoblastoidnim staničnim linijama, PBMCs-ovima, primarnim monocitnim/makrofagnim stanicama i CD4+ T-limfocitima. Vrijednosti EC₅₀ za tenofoviralafenamid bile su u rasponu od 2,0 do 14,7 µM. Tenofoviralafenamid pokazao je antivirusnu aktivnost u staničnoj kulturi protiv svih skupina virusa HIV-1 (M, N, O) uključujući podtipove A, B, C, D, E, F i G (vrijednosti EC₅₀ bile su u rasponu od 0,10 do 12,0 nM) i aktivnost protiv virusa HIV-2 (vrijednosti EC₅₀ bile su u rasponu od 0,91 do 2,63 nM).

Rezistencija

In vitro

Izolati virusa HIV-1 sa smanjenom osjetljivošću na biktegravir izdvojeni su u staničnoj kulturi. U jednoj izdvojenoj skupini pojavile su se supstitucije aminokiselina M50I i R263K i fenotipska osjetljivost na biktegravir smanjila se 1,3 puta za M50I; 2,2 puta za R263K i 2,9 puta za M50I + R263K. U drugoj izdvojenoj skupini pojavile su se supstitucije aminokiselina T66I i S153F i fenotipska osjetljivost na biktegravir pomakla se 0,4 puta za T66I; 1,9 puta za S153F i 0,5 puta za T66I + S153F.

Izolati virusa HIV-1 sa smanjenom osjetljivošću na emtricitabin izdvojeni su u staničnim kulturama i imali su M184V/I mutacije u HIV-1 RT.

Izolati virusa HIV-1 sa smanjenom osjetljivošću na tenofoviralafenamid izdvojeni su u staničnim kulturama i imali su mutaciju K65R u HIV-1 RT; dodatno je kratkotrajno opažena i mutacija K70E u HIV-1 RT. Izolati virusa HIV-1 s mutacijom K65R pokazuju malo smanjenje osjetljivosti na abakavir, emtricitabin, tenofovir i lamivudin. *In vitro* ispitivanja rezistencije na lijek s tenofoviralafenamidom pokazala su da ne dolazi do razvoja visoke rezistencije nakon produžene kultivacije.

In vivo

Do 144. tjedna faze dvostruko slijepog liječenja ili tijekom 96 tjedana faze otvorenog produžetka ispitivanja u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni (ispitivanja GS-US-380-1489 i GS-US-380-1490) nijedan bolesnik koji je primao lijek Biktarvy, s HIV-1 RNA ≥ 200 kopija/ml u vrijeme potvrđenog virološkog neuspjeha ili u vrijeme ranog prestanka uzimanja ispitivanog lijeka,

nije imao HIV-1 s genotipskom ili fenotipskom rezistencijom na biktegravir, emtricitabin, ili tenofovirafenamid nastalom za vrijeme liječenja u populaciji za završnu analizu rezistencije (n = 11 s podacima). U vrijeme uključivanja u ispitivanje, jedan bolesnik koji prethodno nije bio liječen imao je već postojeće mutacije povezane s rezistencijom na INSTI, tj. Q148H + G140S, i HIV-1 RNA < 50 kopija/ml od 4. do 144. tjedna. Pored toga, 6 bolesnika imalo je već postojeću mutaciju povezanu s rezistencijom na INSTI, tj. T97A; u svih je bio HIV-1 RNA < 50 kopija/ml u 144. tjednu ili prilikom zadnjeg pregleda.

U bolesnika s virološkom supresijom (ispitivanja GS-US-380-1844 i GS-US-380-1878) nijedan bolesnik koji je primao lijek Biktarvy, s HIV-1 RNA \geq 200 kopija/ml u vrijeme potvrđenog virološkog neuspjeha, u 48. tjednu, ili u vrijeme ranog prestanka uzimanja ispitivanog lijeka, nije imao HIV-1 s genotipskom ili fenotipskom rezistencijom na biktegravir, emtricitabin ili tenofovirafenamid, nastalom za vrijeme liječenja u populaciji za završnu analizu rezistencije (n = 2).

Križna rezistencija

Osjetljivost biktegravira testirana je na 64 klinička izolata s rezistencijom na INSTI (20 s jednostrukom supstitucijom i 44 s dvije ili više supstitucija). Među njima, svi jednostruki i dvostruki mutanti bez Q148H/K/R i 10 od 24 izolata s Q148H/K/R s dodatnim supstitucijama povezanim s rezistencijom na INSTI imali su \leq 2,5 puta smanjenu osjetljivost na biktegravir; > 2,5 puta smanjena rezistencija na biktegravir opažena je kod 14 od 24 izolata koji su sadržavali supstitucije G140A/C/S i Q148H/R/K u integrasi. Među njima je 9 od 14 izolata imalo dodatne mutacije u L74M, T97A, ili E138A/K. U zasebnom ispitivanju, mutanti s ciljanom mutagenezom G118R i T97A + G118R imali su 3,4 odnosno 2,8 puta smanjenu osjetljivost na biktegravir. Značajnost tih *in vitro* podataka o križnoj rezistenciji još se treba ustanoviti u kliničkoj praksi.

Biktegravir je pokazao jednaku antivirusnu aktivnost prema 5 mutiranih klonova virusa HIV-1 s rezistencijom na nenukleozidne inhibitore reverzne transkriptaze (NNRTI), 3 s rezistencijom na NRTI i 4 s rezistencijom na inhibitore proteaze (PI) u usporedbi s divljim sojem virusa.

Virusi rezistentni na emtricitabin sa supstitucijom M184V/I bili su križno rezistentni na lamivudin, ali su zadržali osjetljivost na didanozin, stavudin, tenofovir i zidovudin.

Mutacije K65R i K70E dovode do smanjene osjetljivosti na abakavir, didanozin, lamivudin, emtricitabin i tenofovir, ali zadržavaju osjetljivost na zidovudin. HIV-1 rezistentan na više nukleozida s mutacijom T69S nastalom dvostrukim umetanjem ili s mutacijskim kompleksom Q151M koji uključuje K65R pokazao je smanjenu osjetljivost na tenofovirafenamid.

Klinički podaci

Djelotvornost i sigurnost lijeka Biktarvy u odraslih bolesnika zaraženih virusom HIV-1 koji prethodno nisu bili liječeni temelje se na podacima prikupljenim tijekom 48 odnosno 144 tjedna u dva randomizirana, dvostruko slijepa, aktivno kontrolirana ispitivanja GS-US-380-1489 (n = 629) i GS-US-380-1490 (n = 645). Nadalje, dostupni su dodatni podaci o djelotvornosti i sigurnosti primjene u odraslih osoba koje su primale lijek Biktarvy u sklopu otvorenog liječenja tijekom dodatnih 96 tjedana nakon 144. tjedna u neobveznoj fazi produžetka navedenih ispitivanja (n = 1025).

Djelotvornost i sigurnost lijeka Biktarvy u odraslih virološki suprimiranih bolesnika zaraženih virusom HIV-1 temelje se na podacima prikupljenim tijekom 48 tjedana u randomiziranom, dvostruko slijepom, aktivno kontroliranom ispitivanju GS-US-380-1844 (n = 563) i randomiziranom, otvorenom, aktivno kontroliranom ispitivanju GS-US-380-1878 (n = 577).

Bolesnici zaraženi virusom HIV-1 koji prethodno nisu bili liječeni

U ispitivanju GS-US-380-1489 bolesnici su bili randomizirani u omjeru 1:1 kako bi primali biktegravir/emtricitabin/tenofovirafenamid (B/F/TAF) (n = 314) ili abakavir/dolutegravir/lamivudin (600/50/300 mg) (n = 315) jedanput na dan. U ispitivanju GS-US-380-1490 bolesnici su bili randomizirani u omjeru 1:1 kako bi primali B/F/TAF (n = 320) ili dolutegravir + emtricitabin/tenofovirafenamid (50 + 200/25 mg) (n = 325) jedanput na dan.

U ispitivanjima GS-US-380-1489 i GS-US-380-1490, srednja vrijednost dobi bila je 35 godina (raspon 18-77), bilo je 89 % muškaraca, 58 % bili su bijelci, 33 % crnci i 3 % azijati. Kao Hispanoamerikanci/Latinoamerikanci izjasnilo se 24 % bolesnika. Prevalencija različitih podtipova bila je usporediva u sve tri terapijske skupine, s time da je podtip B prevladavao u obje skupine; 11 % bilo je ne-B podtip. Srednja početna vrijednost HIV-1 RNA u plazmi bila je 4,4 log₁₀ kopija/ml (raspon 1,3-6,6). Srednja početna vrijednost broja CD4+ stanica bila je 460 stanica/mm³ (raspon: 0-1636), a 11 % imalo je broj CD4+ stanica < 200 stanica/mm³. Osamnaest posto bolesnika imalo je početno virusno opterećenje veće od 100.000 kopija/ml. U oba ispitivanja bolesnici su stratificirani prema početnoj vrijednosti HIV-1 RNA (manje ili jednako 100.000 kopija/ml, više od 100.000 kopija/ml do manje ili jednako 400.000 kopija/ml, ili više od 400.000 kopija/ml), prema broju CD4+ stanica (manje od 50 stanica/μl, 50-199 stanica/μl ili više ili jednako 200 stanica/μl) te po regiji (SAD ili izvan SAD-a).

Ishodi liječenja u ispitivanjima GS-US-380-1489 i GS-US-380-1490 do 48. i 144. tjedna prikazani su u tablici 3.

Tablica 3: Objedinjeni virološki ishodi u ispitivanjima GS-US-380-1489 i GS-US-380-1490 u 48.^a i 144.^b tjednu

	48. tjedan			144. tjedan		
	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 kopija/ml	91 %	93 %	93 %	82 %	84 %	84 %
Razlika u liječenju (95 % CI) B/F/TAF naspram komparatora	-	-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 kopija/ml^f	3 %	3 %	1 %	3 %	3 %	3 %
Bez viroloških podataka u okviru 48. ili 144. tjedna	6 %	4 %	6 %	16 %	13 %	13 %
Prekid primanja ispitivanog lijeka zbog štetnog događaja ili smrti ^g	< 1 %	1 %	1 %	2 %	2 %	3 %
Prekid primanja ispitivanog lijeka iz drugih razloga i posljednje dostupne vrijednosti HIV-1 RNA < 50 kopija/ml ^h	4 %	3 %	4 %	13 %	11 %	9 %
Podaci iz okvira ispitivanja nedostaju, ali je ispitivani lijek primjenjivan	2 %	< 1 %	1 %	1 %	< 1 %	1 %
Udio (%) bolesnika s HIV-1 RNA < 50 kopija/ml po podskupinama						
Početno virusno opterećenje						
≤ 100.000 kopija/ml	92 %	94 %	93 %	82 %	86 %	84 %
> 100.000 kopija/ml	87 %	90 %	94 %	79 %	74 %	83 %

	48. tjedan			144. tjedan		
	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
Početni broj CD4+ stanica						
< 200 stanica/mm ³	90 %	81 %	100 %	80 %	69 %	91 %
≥ 200 stanica/mm ³	91 %	94 %	92 %	82 %	86 %	83 %
HIV-1 RNA < 20 kopija/ml	85 %	87 %	87 %	78 %	82 %	79 %

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

a Okvir 48. tjedna bio je između 295. i (uključivo) 378. dana.

b Okvir 144. tjedna bio je između 967. i (uključivo) 1050. dana.

c Podaci skupljeni iz ispitivanja GS-US-380-1489 (n = 314) i ispitivanja GS-US-380-1490 (n = 320).

d Ispitivanje GS-US-380-1489.

e Ispitivanje GS-US-380-1490.

f Obuhvaća bolesnike koji su imali ≥ 50 kopija/ml u okviru 48. ili 144. tjedna; bolesnike koji su rano prestali primati ispitivani lijek zbog nedostatka ili gubitka djelotvornosti (n = 0); bolesnike koji su prekinuli liječenje iz razloga koji nisu bili štetni događaj, smrt ili nedostatak ili gubitak djelotvornosti (B/F/TAF n = 12 i 15; ABC/DTG/3TC n = 2 i 7; DTG + F/TAF n = 3 i 6, u 48. odnosno 144. tjednu) i koji su u vrijeme prekida liječenja imali virusnu vrijednost ≥ 50 kopija/ml.

g Obuhvaća bolesnike koji su prekinuli liječenje zbog štetnih događaja ili smrti u bilo kojem trenutku od 1. dana do završetka vremenskog okvira, ako virološki podaci o liječenju tijekom određenog okvira nisu bili dostupni.

h Obuhvaća bolesnike s prekidom liječenja iz razloga koji nisu bili štetni događaj, smrt ili nedostatak ili gubitak djelotvornosti, npr. povučeni pristanak, gubitak mogućnosti praćenja itd.

B/F/TAF bio je neinferioran u postizanju HIV-1 RNA < 50 kopija/ml i u 48. i u 144. tjednu u usporedbi s abakavir/dolutegravir/lamivudinom i dolutegravir + emtricitabin/tenofoviralfenamidom. Ishodi liječenja u terapijskim skupinama bili su slični u svim podskupinama prema dobi, spolu, etničkoj pripadnosti, početnom virusnom optečenju, početnom broju stanica CD4+ te regiji.

U ispitivanjima GS-US-380-1489 i GS-US-380-1490, srednja vrijednost promjene u odnosu na početni broj stanica CD4+ u 144. tjednu bila je 288 stanica/mm³ u skupini bolesnika koji su primali B/F/TAF, 317 stanica/mm³ u skupini na abakavir/dolutegravir/lamivudin odnosno 289 stanica/mm³ u skupini na dolutegravir + emtricitabin/tenofoviralfenamid.

U neobveznoj 96-tjednoj fazi otvorenog produžetka ispitivanja GS-US-380-1489 i GS-US-380-1490 postignute su i održane visoke stope virološke supresije.

Bolesnici zaraženi virusom HIV-1 u kojih je virus suprimiran

U randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju GS-US-380-1844, procjenjivani su djelotvornost i sigurnost prebacivanja odraslih bolesnika zaraženih s virusom HIV-1 (n = 563) s virološkom supresijom (HIV-1 RNA < 50 kopija/ml) s režima dolutegravir + abakavir/lamivudin ili abakavir/dolutegravir/lamivudin na B/F/TAF. U bolesnika je HIV-1 morao biti stabilno suprimiran (HIV-1 RNA < 50 kopija/ml) početnim režimom najmanje 3 mjeseca prije ulaska u ispitivanje. Bolesnici su bili randomizirani u omjeru 1:1 kako bi se prebacili na B/F/TAF (n = 282) od početka ispitivanja ili ostali na svom početnom antiretrovirusnom režimu (n = 281). Srednja vrijednost za dob bolesnika bila je 45 godina (raspon 20-71), 89 % bili su muškarci, 73 % bili su bijelci, a 22 % crnci. Kao Hispanoamerikanci/Latinoamerikanci izjasnilo se 17 % bolesnika. Prevalencija različitih podtipova virusa HIV-1 bila je usporediva u terapijskim skupinama, s time da je podtip B prevladavao u obje skupine; 5 % bilo je ne-B podtip. Srednja početna vrijednost broja CD4+ stanica bila je 723 stanice/mm³ (raspon 124-2444).

U randomiziranom, otvorenom ispitivanju GS-US-380-1878, procjenjivani su djelotvornost i sigurnost prebacivanja odraslih bolesnika zaraženih virusom HIV-1 (n = 577) s virološkom supresijom s režima abakavir/lamivudin ili emtricitabin/tenofoviridizoproksilfumarat (200/300 mg) plus atazanavir ili darunavir (pojačan kobicistatom ili ritonaviro) na B/F/TAF. U bolesnika je HIV-1 morao biti stabilno suprimiran početnim režimom najmanje 6 mjeseci i oni nisu smjeli biti prethodno liječeni pomoću INSTI. Bolesnici su bili randomizirani u omjeru 1:1 kako bi se prebacili na B/F/TAF (n = 290) ili ostali na svom početnom antiretrovirusnom režimu (n = 287). Srednja vrijednost za dob bolesnika bila je 46 godina (raspon 20-79), 83 % bili su muškarci, 66 % bili su bijelci, a 26 % crnci.

Kao Hispanoamerikanci/Latinoamerikanci izjasnilo se 19 % bolesnika. Srednja početna vrijednost broja CD4+ stanica bila je 663 stanica/mm³ (raspon: 62-2582). Prevalencija različitih podtipova bila je usporediva u svim liječenim skupinama, s time da je podtip B prevladavao u obje skupine; 11 % bilo je ne-B podtip. Bolesnici su bili stratificirani prema prethodnom režimu liječenja. Na probiru, 15 % bolesnika primalo je abakavir/lamivudin plus atazanavir ili darunavir (pojačane kobicistatom ili ritonavirovom), a 85 % bolesnika primalo je emtricitabin/tenofoviridizoproksilfumarat plus atazanavir ili darunavir (pojačan kobicistatom ili ritonavirovom).

Ishodi liječenja u ispitivanjima GS-US-380-1844 i GS-US-380-1878 do 48. tjedna prikazani su u tablici 4.

Tablica 4: Virološki ishodi ispitivanja GS-US-380-1844 i GS-US-380-1878 u 48. tjednu^a

	Ispitivanje GS-US-380-1844		Ispitivanje GS-US-380-1878	
	B/F/TAF (n = 282)	ABC/DTG/3TC (n = 281)	B/F/TAF (n = 290)	Početni režim na temelju ATV-a ili DRV-a (n = 287)
HIV-1 RNA < 50 kopija/ml	94 %	95 %	92 %	89 %
Razlika u liječenju (95 % CI)	-1,4 % (-5,5 % do 2,6 %)		3,2 % (-1,6 % do 8,2 %)	
HIV-1 RNA ≥ 50 kopija /ml^b	1 %	< 1 %	2 %	2 %
Razlika u liječenju (95 % CI)	0,7 % (-1,0 % do 2,8 %)		0,0 % (-2,5 % do 2,5 %)	
Bez viroloških podataka u okviru 48. tjedna	5 %	5 %	6 %	9 %
Prekid primanja ispitivanog lijeka zbog štetnih događaja ili smrti i posljednje dostupne vrijednosti HIV-1 RNA < 50 kopija/ml	2 %	1 %	1 %	1 %
Prekid primanja ispitivanog lijeka iz drugih razloga i posljednje dostupne vrijednosti HIV-1 RNA < 50 kopija/ml ^c	2 %	3 %	3 %	7 %
Podaci iz okvira ispitivanja nedostaju, ali je ispitivani lijek primjenjivan	2 %	1 %	2 %	2 %

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

a Okvir 48. tjedna bio je između 295. i (uključivo) 378. dana.

b Obuhvaća bolesnike koji su imali ≥ 50 kopija/ml u okviru 48. tjedna; bolesnike koji su rano prestali primati ispitivani lijek zbog nedostatka ili gubitka djelotvornosti; bolesnike koji su prekinuli liječenje iz razloga koji nisu nedostatak ili gubitak djelotvornosti i koji su u vrijeme prekida liječenja imali virusnu vrijednost ≥ 50 kopija/ml.

c Obuhvaća bolesnike s prekidom liječenja iz razloga koji nisu posljedica štetnih događaja, smrti ili nedostatka ili gubitka djelotvornosti, npr. povučeni pristanak, gubitak mogućnosti praćenja itd.

B/F/TAF bio je neinferioran kontrolnom režimu u oba ispitivanja. Ishodi liječenja u liječenim skupinama bili su slični u podskupinama prema dobi, spolu, etničkoj pripadnosti i području.

U ispitivanju GS-US-380-1844, srednja vrijednost promjene u odnosu na početni broj stanica CD4+ u 48. tjednu bila je -31 stanica/mm³ u bolesnika koji su prebačeni na B/F/TAF i 4 stanice/mm³ u onih koji su ostali na abakaviru/dolutegraviru/lamivudinu. U ispitivanju GS-US-380-1878, srednja vrijednost promjene u odnosu na početni broj stanica CD4+ u 48. tjednu bila je 25 stanica/mm³ u bolesnika koji su prebačeni na B/F/TAF i 0 stanica/mm³ u onih koji su ostali na početnom režimu liječenja.

Bolesnici istodobno zaraženi HIV-om i HBV-om

Broj bolesnika istodobno zaraženih HIV-om i HBV-om liječenih B/F/TAF-om ograničen je. U ispitivanju GS-US-380-1490, 8 bolesnika istodobno zaraženih HIV-om i HBV-om na početku bilo je randomizirano da primaju B/F/TAF. U 48. tjednu, 7 bolesnika imalo je suprimiran HBV (HBV DNA < 29 IU/ml) i HIV-1 RNA < 50 kopija/ml. Za jednog su bolesnika nedostajali podaci za HBV DNA u 48. tjednu. U 144. tjednu, 5 bolesnika imalo je suprimiran HBV i imali su HIV-1 RNA < 50 kopija/ml. Za tri bolesnika nedostajali su podaci za HBV DNA u 144. tjednu (1 je bio izgubljen iz praćenja od

48. tjedna, drugi je bio izgubljen iz praćenja nakon 72. tjedna, a treći je bio izgubljen iz praćenja nakon 120. tjedna).

U ispitivanju GS-US-380-1878, u 48. tjednu, 100 % (8/8) bolesnika istodobno zaraženih HIV-om i HBV-om na početku u skupini liječenoj lijekom B/F/TAF-om održalo je HBV DNA < 29 IU/ml (nedostaje = analiza isključena) i HIV RNA < 50 kopija/ml.

Pedijatrijska populacija

U ispitivanju GS-US-380-1474 ispitivane su farmakokinetika, sigurnost i djelotvornost B/F/TAF-a u virološki suprimirane djece i adolescenata s HIV-om u dobi od 12 do < 18 godina (≥ 35 kg) (n = 50), u dobi od 6 do < 12 godina (≥ 25 kg) (n = 50) i u dobi od ≥ 2 godine (≥ 14 do < 25 kg) (n = 22).

1. skupina: virološki suprimirani adolescenti (n = 50; od 12 do < 18 godina; ≥ 35 kg)
Srednja vrijednost dobi bolesnika u 1. skupini iznosila je 14 godina (raspon: od 12 do 17 godina), a srednja vrijednost tjelesne težine na početku ispitivanja iznosila je 51,7 kg (raspon: od 35 do 123 kg), 64 % ispitanika bilo je ženskog spola, 27 % bili su Azijci, a 65 % crnci. Na početku ispitivanja medijan broja stanica CD4+ bio je 750 stanica/mm³ (raspon: od 337 do 1207), dok je medijan postotka CD4+ bio 33 % (raspon od 19 % do 45 %).

Nakon prelaska na B/F/TAF 98 % (49/50) bolesnika u 1. skupini i dalje je bilo suprimirano (HIV-1 RNA < 50 kopija/ml) u 48. tjednu. Srednja vrijednost promjene u odnosu na početni broj stanica CD4+ bila je u 48. tjednu -22 stanice/mm³. Dva ispitanika od njih 50 ispunila su kriterije za uključivanje u populaciju za analizu rezistencije do 48. tjedna. Do 48. tjedna nije zabilježena rezistencija na B/F/TAF nastala tijekom liječenja.

2. skupina: virološki suprimirana djeca (n = 50; od 6 do < 12 godina; ≥ 25 kg)
Srednja vrijednost dobi bolesnika u 2. skupini iznosila je 10 godina (raspon: od 6 do 11 godina), a srednja vrijednost tjelesne težine na početku ispitivanja iznosila je 31,9 kg (raspon: od 25 do 69 kg), 54 % ispitanika bilo je ženskog spola, 22 % bili su Azijci, a 72 % crnci. Na početku ispitivanja medijan broja stanica CD4+ bio je 898 stanica/mm³ (raspon: od 390 do 1991), dok je medijan postotka CD4+ bio 37 % (raspon od 19 % do 53 %).

Nakon prelaska na B/F/TAF 98 % (49/50) bolesnika u 2. skupini i dalje je bilo suprimirano (HIV-1 RNA < 50 kopija/ml) u 48. tjednu. Srednja vrijednost promjene u odnosu na početni broj stanica CD4+ bila je u 48. tjednu -40 stanica/mm³. Nijedan bolesnik nije ispunio uvjete za analizu rezistencije do 48. tjedna.

3. skupina: virološki suprimirana djeca (n = 22; ≥ 2 godine; ≥ 14 kg do < 25 kg)
Srednja vrijednost dobi bolesnika u 3. skupini iznosila je 5 godina (raspon: od 3 do 9 godina), a srednja vrijednost tjelesne težine na početku ispitivanja iznosila je 18,8 kg (raspon: od 14 do 24 kg), 50 % ispitanika bilo je ženskog spola, 23 % bili su Azijci, a 73 % crnci. Na početku ispitivanja medijan broja stanica CD4+ bio je 962 stanice/mm³ (raspon: od 365 do 1986), dok je medijan postotka CD4+ bio 32 % (raspon od 24 % do 46 %).

Nakon prelaska na B/F/TAF 91 % (20/22) bolesnika u 3. skupini i dalje je bilo suprimirano (HIV-1 RNA < 50 kopija/ml) u 24. tjednu. Srednja vrijednost promjene u odnosu na početni broj stanica CD4+ bila je u 24. tjednu -126 stanica/mm³, dok je srednja vrijednost promjene u odnosu na početni postotak stanica CD4+ % u 24. tjednu bila 0,2 % (raspon: od -7,7 % do 7,5 %). Nijedan bolesnik nije ispunio uvjete za analizu rezistencije do 24. tjedna.

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Biktarvy u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za liječenje infekcije virusom HIV-1 u ljudi (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene, biktegravir se apsorbira i postiže vršne koncentracije u plazmi 2,0-4,0 sata nakon primjene B/F/TAF-a. U odnosu na stanje natašte, primjena B/F/TAF-a s umjereno masnim obrokom (~600 kcal, 27 % masti) ili visokomasnim obrokom (~800 kcal, 50 % masti) uzrokovala je povećanje AUC-a biktegravira (24 %). Ta se mala promjena ne smatra klinički značajnom pa se stoga B/F/TAF može davati s hranom ili bez nje.

Nakon peroralne primjene B/F/TAF-a s hranom ili bez nje u odraslih ispitanika zaraženih virusom HIV-1, srednje vrijednosti farmakokinetičkih parametara nakon višestruke doze (CV %) biktegravira bile su $C_{max} = 6,15 \mu\text{g/ml}$ (22,9 %), $AUC_{tau} = 102 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (26,9 %) i $C_{trough} = 2,61 \mu\text{g/ml}$ (35,2 %).

Nakon peroralne primjene, emtricitabin se brzo i opsežno apsorbira i postiže vršne koncentracije u plazmi 1,5-2,0 sata nakon primjene B/F/TAF-a. Srednja apsolutna bioraspoloživost emtricitabina iz tvrdih kapsula od 200 mg iznosila je 93 %. Primjena emtricitabina s hranom nije utjecala na sistemsku izloženost emtricitabinu pa se B/F/TAF može davati s hranom ili bez nje.

Nakon peroralne primjene B/F/TAF-a s hranom ili bez nje u odraslih ispitanika zaraženih virusom HIV-1, srednje vrijednosti farmakokinetičkih parametara nakon višestruke doze (CV %) emtricitabina bile su $C_{max} = 2,13 \mu\text{g/ml}$ (34,7 %), $AUC_{tau} = 12,3 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (29,2 %) i $C_{trough} = 0,096 \mu\text{g/ml}$ (37,4 %).

Nakon peroralne primjene, tenofoviralafenamid se brzo apsorbira i postiže vršne koncentracije u plazmi 0,5-2,0 sata nakon primjene B/F/TAF-a. U odnosu na stanje natašte, primjena tenofoviralafenamida s umjereno masnim obrokom (~600 kcal, 27 % masti) ili visokomasnim obrokom (~800 kcal, 50 % masti) uzrokovala je povećanje AUC_{last} za 48 % odnosno 63 %. Ta se mala promjena ne smatra klinički značajnom pa se stoga B/F/TAF može davati s hranom ili bez nje.

Nakon peroralne primjene B/F/TAF-a s hranom ili bez nje u odraslih ispitanika zaraženih virusom HIV-1, srednje vrijednosti farmakokinetičkih parametara nakon višestruke doze (CV %) tenofoviralafenamida bile su $C_{max} = 0,121 \mu\text{g/ml}$ (15,4 %) i $AUC_{tau} = 0,142 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (17,3 %).

Distribucija

In vitro vezanje biktegravira za proteine ljudske plazme bilo je > 99 % (slobodna frakcija ~0,25 %). *In vitro* omjer koncentracije biktegravira u ljudskoj krvi i plazmi bio je 0,64.

In vitro vezanje emtricitabina za proteine ljudske plazme bilo je < 4 % i nije ovisilo o koncentraciji u rasponu od 0,02 do 200 $\mu\text{g/ml}$. Kod vršne koncentracije u plazmi, srednja vrijednost omjera koncentracije emtricitabina u plazmi i krvi bila je ~1,0, a srednja vrijednost omjera koncentracije emtricitabina u sjemenu i plazmi bila je ~4,0.

In vitro vezanje tenofovira za proteine ljudske plazme bilo je < 0,7 % i nije ovisilo o koncentraciji u rasponu od 0,01 do 25 $\mu\text{g/ml}$. Vezanje tenofoviralafenamida na proteine ljudske plazme *ex vivo* u uzorcima prikupljenima tijekom kliničkih ispitivanja bilo je približno 80 %.

Biotransformacija

Glavni put eliminacije biktegravira u ljudi je metabolizam. *In vitro* ispitivanja fenotipa pokazala su da se biktegravir prvenstveno metabolizira putem CYP3A i UGT1A1. Nakon peroralne primjene jedne doze [¹⁴C]-biktegravira, ~60 % doze iz stolice uključilo je nepromijenjeni izvorni lijek, konjugat desfluoro-hidroksi-BIC-cisteina i druge manje oksidativne metabolite. Trideset i pet posto doze otkriveno je u mokraći i sastojalo se uglavnom od glukuronida biktegravira i drugih manjih oksidativnih metabolita i njihovih konjugata faze II. Bubrežni klirens nepromijenjenog izvornog lijeka bio je minimalan.

Nakon primjene [¹⁴C]-emtricitabina, cijela doza emtricitabina izolirana je u mokraći (~86 %) i stolici (~14 %). Trinaest posto doze emtricitabina izolirano je u mokraći u obliku tri putativna metabolita. Biotransformacija emtricitabina uključuje oksidaciju tiolne skupine molekule, pri čemu nastaju 3'-sulfoksid diastereomeri (~9 % doze), i konjugaciju s glukuronskom kiselinom, pri čemu nastaje 2'-O-glukuronid (~4 % doze). Nisu pronađeni nikakvi drugi metaboliti.

Glavni put eliminacije tenofoviralfenamida u ljudi je metabolizam kojim se razgradi > 80 % peroralne doze. *In vitro* ispitivanja pokazala su da se tenofoviralfenamid metabolizira u tenofovir (glavni metabolit) pomoću katepsina A u PBMCs-ovima (uključujući limfocite i druge ciljane stanice HIV-a) i makrofazima te pomoću karboksilesteraze-1 u hepatocitima. *In vivo*, tenofoviralfenamid se hidrolizira u stanicama do tenofovira (glavni metabolit), koji se zatim fosforilira u aktivni metabolit tenofovirdifosfat. U kliničkim ispitivanjima u ljudi, peroralna doza od 25 mg tenofoviralfenamida rezultirala je koncentracijama tenofovirdifosfata > 4 puta većima u PBMCs-ovima i > 90 % manjim koncentracijama tenofovira u plazmi u usporedbi s 245 mg peroralne doze tenofovirdizoprosila.

Eliminacija

Biktegravir se prvenstveno eliminira metabolizmom u jetri. Bubrežna ekskrecija nepromijenjenog biktegravira predstavlja put izlučivanja koji je od malog značaja (~1 % doze). Poluvrijeme biktegravira u plazmi bilo je 17,3 sati.

Emtricitabin se uglavnom eliminira bubrežima putem glomerularne filtracije i aktivne tubularne sekrecije. Poluvrijeme emtricitabina u plazmi bilo je približno 10 sati.

Tenofoviralfenamid eliminira se nakon metaboličke pretvorbe u tenofovir. Tenofoviralfenamid i tenofovir imaju medijan poluvremena u plazmi od 0,51 odnosno 32,37 sati. Tenofovir se eliminira bubrežima putem glomerularne filtracije i aktivne tubularne sekrecije. Bubrežna ekskrecija nerazgrađenog tenofoviralfenamida predstavlja put izlučivanja koji je od malog značaja, a kojim se eliminira < 1 % doze u mokraći.

Linearnost

Farmakokinetika višestruke doze biktegravira proporcionalna je dozi u rasponu doza od 25 do 100 mg. Farmakokinetika višestruke doze emtricitabina proporcionalna je dozi u rasponu doza od 25 do 200 mg. Izloženost tenofoviralfenamidu proporcionalna je dozi u rasponu doza od 8 mg do 125 mg.

Druge posebne populacije

Oštećenje funkcije jetre

Nisu zapažene klinički važne promjene u farmakokinetici biktegravira u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Farmakokinetika emtricitabina nije ispitana u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre; međutim, emtricitabin se ne metabolizira u značajnoj mjeri putem enzima jetre, pa bi učinak na oštećenje funkcije jetre morao biti ograničen. Klinički značajne razlike u farmakokinetici tenofoviralfenamida ili njegovog metabolita tenofovira nisu ustanovljene kod bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem jetre.

Oštećenje funkcije bubrega:

Teško oštećenje funkcije bubrega (procijenjeni CrCl ≥ 15 i < 30 ml/min)

U ispitivanjima faze 1 nisu zapažene klinički značajne razlike u farmakokinetici biktegravira, tenofoviralfenamida ili tenofovira između zdravih ispitanika i ispitanika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (procijenjeni CrCl ≥ 15 ml/min i < 30 ml/min). U odvojenom ispitivanju samog emtricitabina faze 1, srednja vrijednost sistemske izloženosti emtricitabinu bila je viša u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (CrCl < 30 ml/min) (33,7 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) nego u ispitanika s normalnom funkcijom bubrega (11,8 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$). Sigurnost primjene lijeka Biktarvy nije ustanovljena u ispitanika s procijenjenim CrCl ≥ 15 ml/min i < 30 ml/min.

Završni stadij bolesti bubrega (procijenjeni CrCl < 15 ml/min)

Izloženosti emtricitabinu i tenofoviru u 12 bolesnika sa završnim stadijem bolesti bubrega (procijenjeni CrCl < 15 ml/min) na kroničnoj hemodijalizi, koji su tijekom ispitivanja GS-US-292-1825 primali emtricitabin + tenofoviralafenamid u kombinaciji s elvitegravinom + kobicistatom kao fiksnu kombinaciju u jednoj tableti, bile su značajno veće nego u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega. Nisu opažene klinički značajne razlike u farmakokinetici tenofoviralafenamida u bolesnika sa završnim stadijem bolesti bubrega na kroničnoj hemodijalizi u usporedbi s bolesnicima s normalnom funkcijom bubrega. U fazi produžetka ispitivanja GS-US-292-1825 opažena je niža vrijednost C_{trough} biktegravira u bolesnika sa završnim stadijem bolesti bubrega koji su primali lijek Biktarvy nego u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega, ali ova se razlika nije smatrala klinički značajnom. U ovom ispitivanju nisu utvrđene dodatne nuspojave u bolesnika sa završnim stadijem bolesti bubrega na kroničnoj hemodijalizi (vidjeti dio 4.8).

Nema farmakokinetičkih podataka o biktegraviru, emtricitabinu ili tenofoviralafenamidu u bolesnika sa završnim stadijem bolesti bubrega (procijenjeni CrCl < 15 ml/min) koji nisu na kroničnoj hemodijalizi. Sigurnost primjene lijeka Biktarvy nije ustanovljena u navedenih bolesnika.

Dob, spol i rasa

Farmakokinetika biktegravira, emtricitabina i tenofovira nije u potpunosti procijenjena kod starijih bolesnika (u dobi ≥ 65 godina). Analize populacije pomoću objedinjenih farmakokinetičkih podataka prikupljenih u ispitivanjima na odraslim bolesnicima nisu identificirale klinički značajne razlike vezane uz dob, spol ili rasnu pripadnost u izloženosti biktegraviru, emtricitabinu ili tenofoviralafenamidu.

Pedijatrijska populacija

Srednja vrijednost C_{max} za biktegravir i izloženosti emtricitabinu i tenofoviralafenamidu (AUC i/ili C_{max}), postignute u 50-ero djece u dobi od 6 do < 12 godina (≥ 25 kg) koja su primala dozu B/F/TAF-a od 50 mg/200 mg/25 mg te u 22 djece u dobi od ≥ 2 godine (≥ 14 do < 25 kg) koja su primala dozu B/F/TAF-a od 30 mg/120 mg/15 mg, u ispitivanju GS-US-380-1474 uglavnom su bile veće nego izloženosti u odraslih. Izloženosti biktegraviru, emtricitabinu, tenofoviralafenamidu i tenofoviru u djece, adolescenata i odraslih prikazane su u tablici 5.

Tablica 5: Izloženosti biktegraviru, emtricitabinu, tenofoviralfenamidu i tenofoviru u djece, adolescenata i odraslih

	Djeca u dobi od ≥ 2 godine ≥ 14 do < 25 kg ^a	Djeca u dobi od 6 do < 12 godina ≥ 25 kg ^a	Adolescenti u dobi od 12 do < 18 godina ≥ 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)	8087,1 (29,9)	6801,6 (30,1)
C _{tau} (ng/ml)	1924,5 (78,3) ^c	2366,6 (78,8) ^d	2327,4 (48,6)	2256,7 (47,3) ^g
FTC				
AUC _{tau} (ng•h/ml)	14 991,2 (21,9)	17 565,1 (36,9)	13 579,1 (21,7)	12 293,6 (29,2)
C _{max} (ng/ml)	3849,2 (34,7)	3888,4 (31,0)	2689,2 (34,0)	2127,0 (34,7)
C _{tau} (ng/ml)	210,3 (242,9) ^c	226,7 (322,8) ^d	64,4 (25,0)	96,0 (37,4) ^h
TAF				
AUC _{tau} (ng•h/ml)	305,4 (42,6)	434,5 (94,9) ^c	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)	NP	NP	NP	NP
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 = tenofoviralfenamidfumarat; TFV = tenofovir

NP = nije primjenjivo; %CV = postotak koeficijenta varijacije

Podaci su prikazani kao srednja vrijednost (%CV).

a Intenzivni farmakokinetički podaci iz ispitivanja GS-US-380-1474.

b Intenzivni farmakokinetički podaci iz ispitivanja GS-US-380-1489, GS-US-380-1490, GS-US-380-1844, GS-US-380-1878 za farmakokinetiku izloženosti BIC-u, FTC-u i TAF-u i populacijski farmakokinetički podaci iz ispitivanja GS-US-292-0104 i GS-US-292-0111 za farmakokinetiku izloženosti TFV-u.

c n = 11

d n = 24

e n = 22

f n = 23

g n = 75

h n = 74

i n = 841

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Biktegravir nije pokazao mutagenost ni klastogenost u konvencionalnim testovima genotoksičnosti.

Biktegravir nije bio kancerogen u 6-mjesečnom ispitivanju na rasH2 transgeničnim miševima (pri dozama do 100 mg/kg/dan kod mužjaka i 300 mg/kg/dan kod ženki, što je rezultiralo izloženošću približno 15 puta većom kod mužjaka odnosno 23 puta većom kod ženki od izloženosti u ljudi pri preporučenoj dozi za ljude) niti u dvogodišnjem ispitivanju na štakorima (s dozama do 300 mg/kg/dan), što je rezultiralo izloženošću otprilike 31 puta većom od izloženosti u ljudi).

Ispitivanja biktegravira na majmunima pokazala su da je jetra primarni ciljni organ toksičnog djelovanja. Hepatobilijarna toksičnost opisana je u ispitivanju koje je trajalo 39 tjedana s dozama od 1000 mg/kg na dan, što je rezultiralo izloženosti približno 16 puta većom nego u ljudi pri preporučenoj dozi za ljude, i bila je djelomično reverzibilna nakon razdoblja oporavka od 4 tjedna.

Ispitivanja biktegravira na životinjama nisu pokazala znakove tetragenosti ili djelovanja na reproduktivnu funkciju. Kod mladunčadi štakora i ženki kunića koje su primale biktegravir tijekom graviditeta nije bilo toksikološki značajnih učinaka na razvojne faze.

Neklinički podaci o emtricitabinu ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala, reproduktivne i razvojne toksičnosti. Emtricitabin je pokazao nizak kancerogeni potencijal u miševa i štakora.

Neklinička ispitivanja tenofoviralafenamida na štakorima i psima otkrila su da su kost i bubreg primarni ciljni organi toksičnog djelovanja. Toksičnost za kost uočena je kao smanjena mineralna gustoća kostiju u štakora i pasa pri izloženostima tenofovirusu najmanje 43 puta većima od onih očekivanih nakon primjene B/F/TAF-a. U oku pasa bila je prisutna minimalna infiltracija histiocitima kod izloženosti tenofoviralafenamidu i tenofovirusu koja je bila približno 14 i 43 puta veća od one očekivane nakon primjene B/F/TAF-a.

Tenofoviralafenamid nije pokazao mutagenost ni klastogenost u konvencionalnim pretragama genotoksičnosti.

Budući da je izloženost tenofovirusu u štakora i miševa nakon primjene tenofoviralafenamida manja nego pri primjeni tenofovirdizoproksila, ispitivanja kancerogenosti te perinatalno i postnatalno ispitivanje u štakora provedena su samo s tenofovirdizoproksilom. Nije otkriven poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja kancerogenog potencijala te reproduktivne i razvojne toksičnosti. Ispitivanja reproduktivne toksičnosti u štakora i kunića nisu pokazala učinke na parenje, plodnost, graviditet ili fetalne parametre. Ipak, tenofovirdizoproksil smanjio je indeks preživljenja i težinu mladunčadi u perinatalnim i postnatalnim ispitivanjima toksičnosti pri dozama toksičnim za majku.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

mikrokristalična celuloza (E460)
umrežena karmelozanatrij (E468)
magnezijev stearat (E470b)

Film ovojnica

poli(vinilni alkohol) (E203)
titanijev dioksid (E171)
makrogol (E1521)
talk (E553b)
željezov oksid, crveni (E172)
željezov oksid, crni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

Boca

3 godine

Blister

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Boca

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage. Bocu čuvati čvrsto zatvorenu. Nemojte primjenjivati ako je zaštitna folija na otvoru boce oštećena ili nedostaje.

Blister

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage. Nemojte primjenjivati ako je pokrovna folija blistera pokidana ili probijena.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Dostupni su sljedeći oblici pakiranja:

Boca

Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg tablete i 50 mg/200 mg/25 mg tablete pakirane su u bijelu bocu od polietilena visoke gustoće (HDPE) s polipropilenskim sigurnosnim zatvaračem za djecu s kontinuiranim navojem, otvora prekrivenog zaštitnom aluminijskom folijom, koja sadrži 30 filmom obloženih tableta. Svaka boca sadrži sredstvo za sušenje (silika gel) i poliestersku vaticu.

- Kutija koja sadrži 1 bocu s 30 filmom obloženih tableta
- Kutija koja sadrži 90 (3 boce od 30) filmom obloženih tableta.

Blister

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg blister pakiranja koja se sastoje od filma od poli(vinilklorida)/polietilena/poliklorotrifluoroetilena (PVC/PE/PCTFE) zalijepljenog na materijal pokrova od aluminijske folije s molekularnim sitom kao sredstvom za sušenje u svakom udubljenju blistera.

- Kutija koja sadrži 30 filmom obloženih tableta (4 blistera koja sadrže 7 filmom obloženih tableta i 1 blister koji sadrži 2 filmom obložene tablete).
- Kutija koja sadrži 90 (3 blister pakiranja od 30) filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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 PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 21. lipnja 2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU

OZNAČIVANJE NA BOCI I KUTIJI

1. NAZIV LIJEKA

Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg filmom obložene tablete
biktegravir/emtricitabin/tenofovirafenamid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 30 mg biktegravira u obliku biktegravirnatrija, 120 mg emtricitabina i 15 mg tenofovirafenamida u obliku tenofovirafenamidfumarata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 filmom obloženih tableta

90 (3 boce od 30) filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kroz usta

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage. **Bocu čuvati čvrsto zatvorenu.**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/18/1289/005 30 filmom obloženih tableta
EU/1/18/1289/006 90 (3 boce od 30) filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg [Samo vanjsko pakiranje]

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom. [Samo vanjsko pakiranje]

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC {broj}
SN {broj}
NN {broj}

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU

OZNAČIVANJE NA BOCI I KUTIJI

1. NAZIV LIJEKA

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

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 50 mg biktegravira u obliku biktegravirnatrija, 200 mg emtricitabina i 25 mg tenofoviralfenamida u obliku tenofoviralfenamidfumarata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 filmom obloženih tableta

90 (3 boce od 30) filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kroz usta

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage. **Bocu čuvati čvrsto zatvorenu.**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/18/1289/001 30 filmom obloženih tableta
EU/1/18/1289/002 90 (3 boce od 30) filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg [Samo vanjsko pakiranje]

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom. [Samo vanjsko pakiranje]

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC {broj}
SN {broj}
NN {broj}
[Samo vanjsko pakiranje]

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA POJEDINAČNOG BLISTER PAKIRANJA

1. NAZIV LIJEKA

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

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 50 mg biktegravira u obliku biktegravirnatrija, 200 mg emtricitabina i 25 mg tenofoviralfenamida u obliku tenofoviralfenamidfumarata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kroz usta

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/18/1289/003 30 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Biktarvy [Samo vanjsko pakiranje]

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC {broj}
SN {broj}
NN {broj}

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA S VIŠESTRUKIM BLISTER PAKIRANJIMA (UKLJUČUJUĆI PLAVI OKVIR)

1. NAZIV LIJEKA

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

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 50 mg biktegravira u obliku biktegravirnatrija, 200 mg emtricitabina i 25 mg tenofoviralfenamida u obliku tenofoviralfenamidfumarata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Višestruko pakiranje: 90 (3 blister pakiranja od 30) filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kroz usta

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/18/1289/004 90 (3 blister pakiranja od 30) filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Biktarvy [Samo vanjsko pakiranje]

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC {broj}
SN {broj}
NN {broj}

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

SREDNJA KUTIJA S VIŠESTRUKIM BLISTER PAKIRANJIMA (BEZ PLAVOG OKVIRA)

1. NAZIV LIJEKA

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

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 50 mg biktegravira u obliku biktegravirnatrija, 200 mg emtricitabina i 25 mg tenofovirafenamida u obliku tenofovirafenamidfumarata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 filmom obloženih tableta. Dio višestrukog pakiranja. Ne smije se prodavati odvojeno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kroz usta

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/18/1289/004 90 (3 blister pakiranja od 30) filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Seriya

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Biktarvy [Samo vanjsko pakiranje]

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER (blister pakiranje sa 7 tableta)

1. NAZIV LIJEKA

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

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Gilead Sciences Ireland UC

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

4. BROJ SERIJE

Seriya

5. DRUGO

Pon.
Uto.
Sri.
Čet.
Pet.
Sub.
Ned.

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER (blister pakiranje s 2 tablete)

1. NAZIV LIJEKA

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

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Gilead Sciences Ireland UC

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

4. BROJ SERIJE

Seriya

5. DRUGO

Dan Uključuje podcrtano prazno mjesto.
Dan Uključuje podcrtano prazno mjesto.

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

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

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Ako je lijek Biktarvy propisan Vašem djetetu, imajte na umu da se sve informacije u ovoj uputi odnose na Vaše dijete (u tom slučaju čitajte kao da piše „Vaše dijete“ umjesto „Vi“).

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Biktarvy i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Biktarvy
3. Kako uzimati Biktarvy
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Biktarvy
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Biktarvy i za što se koristi

Biktarvy sadrži tri djelatne tvari:

- **biktegravir**, antiretrovirusni lijek poznat kao inhibitor integraze (INSTI)
- **emtricitabin**, antiretrovirusni lijek poznat kao nukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze (NRTI)
- **tenofoviralfenamid**, antiretrovirusni lijek poznat kao nukleotidni inhibitor reverzne transkriptaze (NtRTI)

Biktarvy je jedna tableta za liječenje odraslih osoba, adolescenata i djece u dobi od 2 godine ili starije, tjelesne težine od najmanje 14 kg, zaraženih virusom humane imunodeficijencije tipa 1 (HIV-1).

Biktarvy smanjuje količinu HIV-a u Vašem tijelu. To će poboljšati Vaš imunološki sustav i smanjiti rizik od razvoja bolesti povezanih s HIV-infekcijom.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Biktarvy

Nemojte uzimati Biktarvy

- **ako ste alergični na biktegravir, emtricitabin, tenofoviralfenamid** ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- **ako trenutno uzimate jedan od sljedećih lijekova:**
 - **rifampicin** koji se primjenjuje za liječenje nekih bakterijskih infekcija, kao što je tuberkuloza
 - **gospinu travu** (*Hypericum perforatum*), biljni pripravak koji se primjenjuje za depresiju i tjeskobu ili lijekove koji je sadrže.

→ Ako se bilo što od ovoga odnosi na Vas, **nemojte uzeti lijek Biktarvy i odmah obavijestite liječnika.**

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete lijek Biktarvy:

- **ako imate tegobe s jetrom ili ste prethodno bolovali od bolesti jetre uključujući hepatitis.** Bolesnici koji imaju bolest jetre uključujući kronični hepatitis B ili C, a liječe se antivirusnim lijekovima, izloženi su većem riziku od teških i potencijalno smrtonosnih komplikacija s jetrom. Ako ste zaraženi virusom hepatitisa B, liječnik će pažljivo razmotriti najbolji režim liječenja za Vas.
 - **ako ste zaraženi virusom hepatitisa B.** Tegobe s jetrom mogu se pogoršati nakon što prestanete uzimati lijek Biktarvy.
- Nemojte prestati uzimati lijek Biktarvy ako imate hepatitis B. Razgovarajte sa svojim liječnikom prije toga. Za više informacija, pogledajte dio 3., *Nemojte prestati uzimati lijek Biktarvy.*
- **ako ste imali bolest bubrega ili su pretrage pokazale da imate tegobe s bubrezima.** Liječnik može zatražiti da na početku i tijekom liječenja lijekom Biktarvy napravite krvne pretrage kako bi pratio rad Vaših bubrega.

Dok uzimate lijek Biktarvy

Kad jednom počnete uzimati lijek Biktarvy, pazite na:

- **znakove upale ili infekcije**
- **bol u zglobovima, ukočenost ili tegobe s kostima.**

→ **Ako primijetite bilo koji od ovih simptoma, odmah obavijestite svog liječnika.** Za više informacija, pogledajte dio 4., *Moguće nuspojave.*

Postoji mogućnost da Vam se jave tegobe s bubrezima ako Biktarvy uzimate tijekom dugog vremenskog razdoblja (pogledajte *Upozorenja i mjere opreza*).

Ovaj lijek ne može izliječiti HIV-infekciju. Dok uzimate lijek Biktarvy i dalje možete razviti infekcije ili druge bolesti povezane s HIV-infekcijom.

Djeca i adolescenti

Nemojte davati ovaj lijek djeci mlađoj od 2 godine ili tjelesne težine manje od 14 kg bez obzira na dob djeteta. Primjena lijeka Biktarvy u djece mlađe od 2 godine ili tjelesne težine manje od 14 kg nije još ispitana. Za djecu i adolescente tjelesne težine 25 kg ili više, dostupne su Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg filmom obložene tablete.

U pojedine djece u dobi od 3 do manje od 12 godina koja su primala jedan od lijekova (tenofoviralfenamid) sadržanih u lijeku Biktarvy zabilježen je gubitak koštane mase. Neizvjesni su dugoročni učinci na zdravlje kostiju u djece, uključujući rizik od prijeloma u budućnosti. Liječnik će, prema potrebi, pratiti zdravlje kostiju Vašega djeteta.

Drugi lijekovi i Biktarvy

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Biktarvy može ući u interakciju s drugim lijekovima. Kao posljedica, količine lijeka Biktarvy ili drugih lijekova u Vašoj krvi mogu biti promijenjene. To može spriječiti ispravno djelovanje lijekova ili pogoršati nuspojave. U nekim će Vam slučajevima liječnik trebati prilagoditi dozu ili provjeriti razine u krvi.

Lijekovi koji se nikad ne smiju uzimati s lijekom Biktarvy:

- **rifampicin** koji se primjenjuje za liječenje nekih bakterijskih infekcija, kao što je tuberkuloza
- **gospina trava** (*Hypericum perforatum*), biljni pripravak koji se primjenjuje za depresiju i tjeskobu ili lijekovi koji je sadrže.

→ Ako uzimate bilo koji od ovih lijekova, **nemojte uzeti lijek Biktarvy i odmah obavijestite liječnika.**

Obavijestite svog liječnika ako uzimate:

- **lijekove za liječenje infekcije virusom HIV-a i/ili hepatitisa B**, koji sadrže:
 - adefovirdipivoksil, atazanavir, biktegravir, emtricitabin, lamivudin, tenofovirafenamid ili tenofovir dizoproksil
- **antibiotike** koji se primjenjuju za liječenje bakterijskih infekcija, a koji sadrže:
 - azitromicin, klaritromicin, rifabutin ili rifapentin
- **antikonvulzive** koji se primjenjuju za liječenje epilepsije, a sadrže:
 - karbamazepin, okskarbazepin, fenobarbital ili fenitoin
- **imunosupresive** koji se primjenjuju za kontroliranje imunološkog odgovora Vašeg tijela nakon transplantacije, a sadrže ciklosporin
- **lijekove za liječenje vrieda na želucu**, a koji sadrže sukralfat.

→ **Obavijestite svog liječnika ako uzimate neki od ovih lijekova.** Ne prekidajte liječenje bez prethodnog savjetovanja s liječnikom.

Potražite savjet liječnika ili ljekarnika ako uzimate:

- **antacide** za liječenje vrieda na želucu, žgaravice ili gastroezofagealne refluksne bolesti, koji sadrže aluminijev i/ili magnezijev hidroksid
- **vitaminske ili mineralne dodatke prehrani** koji sadrže magnezij ili željezo.

→ **Potražite savjet svog liječnika ili ljekarnika prije nego uzmete lijek Biktarvy** ako uzimate neke od ovih lijekova.

Antacide ili dodatke prehrani koji sadrže magnezij: Morat ćete uzeti Biktarvy najmanje 2 sata **prije** antacida ili dodataka koji sadrže aluminij i/ili magnezij. Ili možete uzeti Biktarvy s hranom najmanje 2 sata **nakon** antacida ili dodataka koji sadrže aluminij i/ili magnezij.

Dodatke prehrani koji sadrže željezo: Morat ćete uzeti lijek Biktarvy najmanje 2 sata **prije** dodataka prehrani koji sadrže željezo ili ih možete uzimati zajedno s hranom.

Trudnoća i dojenje

- Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.
- Odmah obavijestite svog liječnika ako zatrudnite i pitajte ga o mogućim koristima i rizicima antiretrovirusne terapije za Vas i Vaše dijete.

Ako ste uzimali lijek Biktarvy tijekom trudnoće, postoji mogućnost da liječnik zatraži redovite pretrage krvi i druge dijagnostičke pretrage kako bi pratio razvoj Vašeg djeteta. U djece čije su majke tijekom trudnoće uzimale NRTI-jeve prevagnula je korist od zaštite protiv HIV-a u odnosu na rizike od nuspojava.

Nemojte dojiti tijekom liječenja lijekom Biktarvy. Neke djelatne tvari iz ovoga lijeka prelaze u majčino mlijeko. Dojenje se ne preporučuje u žena koje žive s HIV-om jer se infekcija HIV-om može prenijeti na dijete kroz majčino mlijeko. Ako dojite ili razmišljate o dojenju, **morate o tome razgovarati sa svojim liječnikom što je prije moguće.**

Upravljanje vozilima i strojevima

Biktarvy može uzrokovati omaglicu. Ako tijekom uzimanja lijeka Biktarvy imate omaglicu, nemojte upravljati vozilom ili voziti bicikl niti raditi alatima ili na strojevima.

Biktarvy sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Biktarvy

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Biktarvy tablete dostupne su u dvije jačine. Liječnik će Vam propisati tablete koje su odgovarajuće za Vašu dob i tjelesnu težinu.

Preporučena doza je:

Djeca u dobi od 2 godine i starija, tjelesne težine od najmanje 14 kg, ali ne više od 25 kg: jedna tableta svaki dan, s hranom ili bez nje (jedna tableta od 30 mg/120 mg/15 mg).

Zbog gorkog okusa, ne preporučuje se žvakati ili drobiti tabletu.

Ako ne možete progutati cijelu tabletu, možete je razdijeliti na polovice. Uzmite obje polovice tablete jednu za drugom kako biste uzeli cijelu dozu. Nemojte čuvati tabletu koju ste prepolovili.

Urez na tableti služi samo kako bi se olakšalo lomljenje tablete ako je Vaše dijete ne može progutati cijelu.

Višestruko pakiranje za 90 dana sadrži zajedno tri pakiranja za 30 dana.

→ Potražite savjet liječnika ili ljekarnika ako uzimate:

- **antacide** za liječenje vrieda na želucu, žgaravice ili gastroezofagealne refluksne bolesti, koji sadrže aluminijev i/ili magnezijev hidroksid
- **vitaminske ili mineralne dodatke prehrani** koji sadrže magnezij ili željezo.

→ **Pogledajte dio 2. za više informacija** o uzimanju tih lijekova s lijekom Biktarvy.

Ako ste na dijalizi, svoju dnevnu dozu lijeka Biktarvy uzmite nakon završetka dijalize.

Ako uzmete više lijeka Biktarvy nego što ste trebali

Ako uzmete više od preporučene doze lijeka Biktarvy, može Vam se povećati rizik od nuspojava ovog lijeka (vidjeti dio 4., *Moguće nuspojave*).

Odmah se javite liječniku ili u najbližu hitnu službu radi savjeta. Imajte ili ponesite bocu ili kutiju s tabletama sa sobom, tako da možete lako opisati što ste uzeli.

Ako ste zaboravili uzeti lijek Biktarvy

Važno je da ne propustite uzeti dozu lijeka Biktarvy.

Ako propustite uzeti dozu:

- **Ako to primijetite unutar manje od 18 sati** od vremena kad obično uzimate lijek Biktarvy, tabletu morate uzeti što prije. Zatim uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme.
- **Ako to primijetite kada je prošlo 18 sati ili više** od vremena kad obično uzimate lijek Biktarvy, onda nemojte uzeti propuštenu dozu. Pričekajte i uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme.

Ako povraćate unutar 1 sata od uzimanja lijeka Biktarvy, uzmite drugu tabletu. Ako povraćate nakon što je prošao 1 sat od uzimanja lijeka Biktarvy, ne trebate uzeti još jednu tabletu prije sljedeće tablete prema redovitom rasporedu.

Nemojte prestati uzimati lijek Biktarvy

Nemojte prestati uzimati lijek Biktarvy bez prethodnog razgovora sa svojim liječnikom. Prestanak uzimanja lijeka Biktarvy može ozbiljno utjecati na djelovanje budućeg liječenja. Ako iz bilo kojeg razloga prestanete uzimati lijek Biktarvy, razgovarajte s liječnikom prije nego što ponovno počnete uzimati tablete lijeka Biktarvy.

Kad Vam se smanji zaliha lijeka Biktarvy, nabavite još lijeka od liječnika ili ljekarnika. To je vrlo važno zato što količina virusa može početi rasti ako se čak i nakratko prestane uzimati lijek. Nakon toga može postati teže liječiti bolest.

Ako imate i HIV-infekciju i hepatitis B, naročito je važno da se ne prestanete liječiti lijekom Biktarvy a da prije toga niste razgovarali s liječnikom. Možda ćete morati napraviti krvne pretrage još nekoliko mjeseci nakon prestanka liječenja. U nekih se bolesnika s uznapredovalom bolešću jetre ili cirozom jetre ne preporučuje prekid liječenja jer to može dovesti do pogoršanja hepatitisa, što može biti opasno po život.

→ **Odmah obavijestite liječnika** o novim ili neobičnim simptomima nakon što se prestanete liječiti, osobito o simptomima koje dovodite u vezu s infekcijom hepatitisom B.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Moguće nuspojave: odmah obavijestite liječnika

- **Bilo koji znak upale ili infekcije.** U nekih bolesnika s uznapredovalom HIV-bolešću (SIDA) i oportunističkim infekcijama u povijesti bolesti (infekcije koje nastaju u osoba sa slabim imunološkim sustavom) mogu se pojaviti znakovi i simptomi upale prethodnih infekcija ubrzo nakon početka liječenja protiv HIV-a. Smatra se da ti simptomi nastaju zbog poboljšanja imunološkog odgovora, što tijelu omogućuje da se bori protiv infekcija koje su možda bile prisutne bez vidljivih simptoma.
- **Autoimuni poremećaji**, kada imunološki sustav napada zdravo tkivo Vašeg organizma, mogu se također pojaviti nakon početka uzimanja lijekova za liječenje infekcije HIV-om. Autoimuni poremećaji mogu se pojaviti mnogo mjeseci nakon početka liječenja. Pazite na bilo koje simptome infekcije ili druge simptome poput:
 - slabost mišića
 - slabost koja počinje u šakama i stopalima i napreduje prema trupu tijela
 - osjećaj lupanja srca, nevoljnog drhtanja ili hiperaktivnosti.

→ **Ako opazite ove ili bilo kakve druge simptome upale ili infekcije, odmah o tome obavijestite svog liječnika.**

Česte nuspojave

(mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- depresija
- abnormalni snovi
- glavobolja

- omaglica
- proljev
- mučnina
- umor

Manje česte nuspojave

(mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- anemija
- povraćanje
- bol u trbuhu
- tegobe s probavom koje uzrokuju nelagodu nakon obroka (*dispepsija*)
- vjetrovi (*flatulencija*)
- oticanje lica, usana, jezika ili grla (*angioedem*)
- svrbež (*pruritus*)
- osip
- kopriivnjača (*urtikarija*)
- bol u zglobovima (*artralgija*)
- suicidalne misli i pokušaj samoubojstva (osobito u bolesnika koji su već prije bolovali od depresije ili imali teškoće s mentalnim zdravljem)
- anksioznost
- poremećaji spavanja

Testovi krvi mogu pokazati i:

- povišene razine tvari pod nazivom bilirubin i/ili serumski kreatinin u krvi.

Rijetke nuspojave

(mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- Stevens-Johnsonov sindrom ozbiljno je stanje opasno po život koje obično počinje simptomima nalik na gripu. Nekoliko dana kasnije pojavljuju se drugi simptomi uključujući:
 - bolna crvena ili ljubičasta područja na koži koja izgledaju opečeno i gule se
 - mjehuriće na koži, ustima, nosu i spolovilu
 - crvene, bolne, suzne oči.

→ **Ako imate neki od ovih simptoma, odmah prestanite uzimati lijek i smjesta o tome obavijestite svog liječnika.**

→ **Ako neka od ovih nuspojava postane ozbiljna, obavijestite svog liječnika.**

Druge nuspojave koje se mogu javiti tijekom liječenja protiv HIV-a

Učestalost sljedećih nuspojava nije poznata (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

- **Tegobe s kostima.** Neki bolesnici koji uzimaju kombinirane antiretrovirusne lijekove kao što je Biktarvy mogu razviti bolest kostiju koja se zove *osteonekroza* (odumiranje koštanog tkiva prouzrokovano gubitkom prokrvljenosti kosti). Uzimanje ove vrste lijeka tijekom dugog razdoblja, uzimanje kortikosteroida, pijenje alkohola, jako oslabljen imunološki sustav i pretjerana tjelesna težina mogu biti neki od mnogih čimbenika rizika za razvoj ove bolesti. Znakovi osteonekroze su:
 - ukočenost zglobova,
 - bolovi u zglobovima (osobito u kuku, koljenu i ramenu)
 - poteškoće pri kretanju.

→ **Ako primijetite bilo koji od ovih simptoma, obavijestite svog liječnika.**

Tijekom terapije protiv HIV-a moguće je povećanje tjelesne težine i povišenje razina lipida i glukoze u krvi. To je djelomično povezano s poboljšanim zdravljem i načinom života, dok je u slučaju lipida u krvi katkad povezano i sa samim lijekovima za liječenje protiv HIV-a. Liječnik će obaviti pretrage kako bi utvrdio postojanje tih promjena.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Biktarvy

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i boci ili blisterima iza oznake „Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage. Bocu čuvati čvrsto zatvorenu. Nemojte koristiti ako je zaštitna folija na otvoru boce oštećena ili nedostaje.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Biktarvy sadrži

Djelatne tvari su biktegravir, emtricitabin i tenofoviralafenamid. Jedna tableta lijeka Biktarvy sadrži 30 mg biktegravira u obliku biktegravirnatrija, 120 mg emtricitabina i 15 mg tenofoviralafenamida u obliku tenofoviralafenamidfumarata.

Drugi sastojci su

Jezgra tablete

mikrokristalična celuloza (E460), umrežena karmelozanatrij (E468), magnezijev stearat (E470b).

Film ovojnica

poli(vinil alkohol) (E203), titanijev dioksid (E171), makrogol (E1521), talk (E553b), crveni željezov oksid (E172), crni željezov oksid (E172).

Kako Biktarvy izgleda i sadržaj pakiranja

Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg filmom obložene tablete ružičaste su boje, u obliku kapsule, filmom obložene tablete s utisnutom oznakom „BVY“ na jednoj strani i urezom na drugoj strani tablete.

Tablete se nalaze u boci. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Biktarvy dolazi u bocama od po 30 tableta i u pakiranjima od 3 boce, pri čemu svaka sadrži 30 tableta. Svaka boca sadrži sredstvo za sušenje od silika gela koje se mora čuvati u boci radi zaštite tableta. Sredstvo za sušenje od silika gela nalazi se u posebnoj vrećici ili spremniku i ne smije ga se progutati.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

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

Lietuva

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

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

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Ako je lijek Biktarvy propisan Vašem djetetu, imajte na umu da se sve informacije u ovoj uputi odnose na Vaše dijete (u tom slučaju čitajte kao da piše „Vaše dijete“ umjesto „Vi“).

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Biktarvy i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Biktarvy
3. Kako uzimati Biktarvy
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Biktarvy
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Biktarvy i za što se koristi

Biktarvy sadrži tri djelatne tvari:

- **biktegravir**, antiretrovirusni lijek poznat kao inhibitor integraze (INSTI)
- **emtricitabin**, antiretrovirusni lijek poznat kao nukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze (NRTI)
- **tenofoviralfenamid**, antiretrovirusni lijek poznat kao nukleotidni inhibitor reverzne transkriptaze (NtRTI)

Biktarvy je jedna tableta za liječenje odraslih osoba, adolescenata i djece u dobi od 2 godine ili starije, tjelesne težine od najmanje 14 kg, zaraženih virusom humane imunodeficijencije tipa 1 (HIV-1).

Biktarvy smanjuje količinu HIV-a u Vašem tijelu. To će poboljšati Vaš imunološki sustav i smanjiti rizik od razvoja bolesti povezanih s HIV-infekcijom.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Biktarvy

Nemojte uzimati Biktarvy

- **ako ste alergični na biktegravir, emtricitabin, tenofoviralfenamid** ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- **ako trenutno uzimate jedan od sljedećih lijekova:**
 - **rifampicin** koji se primjenjuje za liječenje nekih bakterijskih infekcija, kao što je tuberkuloza
 - **gospinu travu** (*Hypericum perforatum*), biljni pripravak koji se primjenjuje za depresiju i tjeskobu ili lijekove koji je sadrže.

→ Ako se bilo što od ovoga odnosi na Vas, **nemojte uzeti lijek Biktarvy i odmah obavijestite liječnika.**

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete lijek Biktarvy:

- **ako imate tegobe s jetrom ili ste prethodno bolovali od bolesti jetre uključujući hepatitis.** Bolesnici koji imaju bolest jetre uključujući kronični hepatitis B ili C, a liječe se antivirusnim lijekovima, izloženi su većem riziku od teških i potencijalno smrtonosnih komplikacija s jetrom. Ako ste zaraženi virusom hepatitisa B, liječnik će pažljivo razmotriti najbolji režim liječenja za Vas.
 - **ako ste zaraženi virusom hepatitisa B.** Tegobe s jetrom mogu se pogoršati nakon što prestanete uzimati lijek Biktarvy.
- Nemojte prestati uzimati lijek Biktarvy ako imate hepatitis B. Razgovarajte sa svojim liječnikom prije toga. Za više informacija, pogledajte dio 3., *Nemojte prestati uzimati lijek Biktarvy.*
- **ako ste imali bolest bubrega ili su pretrage pokazale da imate tegobe s bubrezima.** Liječnik može zatražiti da na početku i tijekom liječenja lijekom Biktarvy napravite krvne pretrage kako bi pratio rad Vaših bubrega.

Dok uzimate lijek Biktarvy

Kad jednom počnete uzimati lijek Biktarvy, pazite na:

- **znakove upale ili infekcije**
- **bol u zglobovima, ukočenost ili tegobe s kostima.**

→ **Ako primijetite bilo koji od ovih simptoma, odmah obavijestite svog liječnika.** Za više informacija, pogledajte dio 4., *Moguće nuspojave.*

Postoji mogućnost da Vam se jave tegobe s bubrezima ako Biktarvy uzimate tijekom dugog vremenskog razdoblja (pogledajte *Upozorenja i mjere opreza*).

Ovaj lijek ne može izliječiti HIV-infekciju. Dok uzimate lijek Biktarvy i dalje možete razviti infekcije ili druge bolesti povezane s HIV-infekcijom.

Djeca i adolescenti

Nemojte davati ovaj lijek djeci i adolescentima tjelesne težine manje od 25 kg bez obzira na dob. Za djecu u dobi od 2 godine ili stariju, čija tjelesna težina iznosi najmanje 14 kg, ali ne prelazi 25 kg, dostupne su Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg filmom obložene tablete. Primjena lijeka Biktarvy u djece mlađe od 2 godine ili tjelesne težine manje od 14 kg još nije ispitana.

U pojedine djece u dobi od 3 do manje od 12 godina koja su primala jedan od lijekova (tenofoviralfenamid) sadržanih u lijeku Biktarvy zabilježen je gubitak koštane mase. Neizvjesni su dugoročni učinci na zdravlje kostiju u djece, uključujući rizik od prijeloma u budućnosti. Liječnik će, prema potrebi, pratiti zdravlje kostiju Vašega djeteta.

Drugi lijekovi i Biktarvy

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Biktarvy može ući u interakciju s drugim lijekovima. Kao posljedica, količine lijeka Biktarvy ili drugih lijekova u Vašoj krvi mogu biti promijenjene. To može spriječiti ispravno djelovanje lijekova ili pogoršati nuspojave. U nekim će Vam slučajevima liječnik trebati prilagoditi dozu ili provjeriti razine u krvi.

Lijekovi koji se nikad ne smiju uzimati s lijekom Biktarvy:

- **rifampicin** koji se primjenjuje za liječenje nekih bakterijskih infekcija, kao što je tuberkuloza
- **gospina trava** (*Hypericum perforatum*), biljni pripravak koji se primjenjuje za depresiju i tjeskobu ili lijekovi koji je sadrže.

→ Ako uzimate bilo koji od ovih lijekova, **nemojte uzeti lijek Biktarvy i odmah obavijestite liječnika.**

Obavijestite svog liječnika ako uzimate:

- **lijekove za liječenje infekcije virusom HIV-a i/ili hepatitisa B**, koji sadrže:
 - adefovirdipivoksil, atazanavir, biktegravir, emtricitabin, lamivudin, tenofovirafenamid ili tenofovir dizoproksil
- **antibiotike** koji se primjenjuju za liječenje bakterijskih infekcija, a koji sadrže:
 - azitromicin, klaritromicin, rifabutin ili rifapentin
- **antikonvulzive** koji se primjenjuju za liječenje epilepsije, a sadrže:
 - karbamazepin, okskarbazepin, fenobarbital ili fenitoin
- **imunosupresive** koji se primjenjuju za kontroliranje imunološkog odgovora Vašeg tijela nakon transplantacije, a sadrže ciklosporin
- **lijekove za liječenje vrieda na želucu**, a koji sadrže sukralfat.

→ **Obavijestite svog liječnika ako uzimate neki od ovih lijekova.** Ne prekidajte liječenje bez prethodnog savjetovanja s liječnikom.

Potražite savjet liječnika ili ljekarnika ako uzimate:

- **antacide** za liječenje vrieda na želucu, žgaravice ili gastroezofagealne refluksne bolesti, koji sadrže aluminijev i/ili magnezijev hidroksid
- **vitaminske ili mineralne dodatke prehrani** koji sadrže magnezij ili željezo.

→ **Potražite savjet svog liječnika ili ljekarnika prije nego uzmete lijek Biktarvy** ako uzimate neke od ovih lijekova.

Antacide ili dodatke prehrani koji sadrže magnezij: Morat ćete uzeti Biktarvy najmanje 2 sata **prije** antacida ili dodataka koji sadrže aluminij i/ili magnezij. Ili možete uzeti Biktarvy s hranom najmanje 2 sata **nakon** antacida ili dodataka koji sadrže aluminij i/ili magnezij.

Dodatke prehrani koji sadrže željezo: Morat ćete uzeti lijek Biktarvy najmanje 2 sata **prije** dodataka prehrani koji sadrže željezo ili ih možete uzimati zajedno s hranom.

Trudnoća i dojenje

- Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.
- Odmah obavijestite svog liječnika ako zatrudnite i pitajte ga o mogućim koristima i rizicima antiretrovirusne terapije za Vas i Vaše dijete.

Ako ste uzimali lijek Biktarvy tijekom trudnoće, postoji mogućnost da liječnik zatraži redovite pretrage krvi i druge dijagnostičke pretrage kako bi pratio razvoj Vašeg djeteta. U djece čije su majke tijekom trudnoće uzimale NRTI-jeve prevagnula je korist od zaštite protiv HIV-a u odnosu na rizike od nuspojava.

Nemojte dojiti tijekom liječenja lijekom Biktarvy. Neke djelatne tvari iz ovoga lijeka prelaze u majčino mlijeko. Dojenje se ne preporučuje u žena koje žive s HIV-om jer se infekcija HIV-om može prenijeti na dijete kroz majčino mlijeko. Ako dojite ili razmišljate o dojenju, **morate o tome razgovarati sa svojim liječnikom što je prije moguće.**

Upravljanje vozilima i strojevima

Biktarvy može uzrokovati omaglicu. Ako tijekom uzimanja lijeka Biktarvy imate omaglicu, nemojte upravljati vozilom ili voziti bicikl niti raditi alatima ili na strojevima.

Biktarvy sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Biktarvy

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Biktarvy tablete dostupne su u dvije jačine. Liječnik će Vam propisati tablete koje su odgovarajuće za Vašu dob i tjelesnu težinu.

Preporučena doza je:

Odrasli, adolescenti i djeca tjelesne težine od najmanje 25 kg: jedna tableta svaki dan, s hranom ili bez nje (jedna tableta od 50 mg/200 mg/25 mg).

Zbog gorkog okusa, ne preporučuje se žvakati ili drobiti tabletu.

Ako ne možete progutati cijelu tabletu, možete je razdijeliti na polovice. Uzmite obje polovice tablete jednu za drugom kako biste uzeli cijelu dozu. Nemojte čuvati tabletu koju ste prepolovili.

Blister pakiranje lijeka Biktarvy za 30 dana sadrži četiri blistera sa 7 tableta i jedan blister s 2 tablete. Kako bi Vam bilo lakše pratiti uzimanje lijekova tijekom 30 dana, blisteri sa 7 tableta imaju otisnute dane u tjednu, a na blister s 2 tablete možete zapisati odgovarajuće dane u tjednu.

Višestruko pakiranje za 90 dana sadrži zajedno tri pakiranja za 30 dana.

→ Potražite savjet liječnika ili ljekarnika ako uzimate:

- **antacide** za liječenje vrieda na želucu, žgaravice ili gastroezofagealne refluksne bolesti, koji sadrže aluminijev i/ili magnezijev hidroksid
- **vitaminske ili mineralne dodatke prehrani** koji sadrže magnezij ili željezo.

→ **Pogledajte dio 2. za više informacija** o uzimanju tih lijekova s lijekom Biktarvy.

Ako ste na dijalizi, svoju dnevnu dozu lijeka Biktarvy uzmite nakon završetka dijalize.

Ako uzmete više lijeka Biktarvy nego što ste trebali

Ako uzmete više od preporučene doze lijeka Biktarvy, može Vam se povećati rizik od nuspojava ovog lijeka (vidjeti dio 4., *Moguće nuspojave*).

Odmah se javite liječniku ili u najbližu hitnu službu radi savjeta. Imajte ili ponesite bocu ili kutiju s tabletama sa sobom, tako da možete lako opisati što ste uzeli.

Ako ste zaboravili uzeti lijek Biktarvy

Važno je da ne propustite uzeti dozu lijeka Biktarvy.

Ako propustite uzeti dozu:

- **Ako to primijetite unutar manje od 18 sati** od vremena kad obično uzimate lijek Biktarvy, tabletu morate uzeti što prije. Zatim uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme.
- **Ako to primijetite kada je prošlo 18 sati ili više** od vremena kad obično uzimate lijek Biktarvy, onda nemojte uzeti propuštenu dozu. Pričekajte i uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme.

Ako povraćate unutar 1 sata od uzimanja lijeka Biktarvy, uzmite drugu tabletu. Ako povraćate nakon što je prošao 1 sat od uzimanja lijeka Biktarvy, ne trebate uzeti još jednu tabletu prije sljedeće tablete prema redovitom rasporedu.

Nemojte prestati uzimati lijek Biktarvy

Nemojte prestati uzimati lijek Biktarvy bez prethodnog razgovora sa svojim liječnikom.

Prestanak uzimanja lijeka Biktarvy može ozbiljno utjecati na djelovanje budućeg liječenja. Ako iz bilo kojeg razloga prestanete uzimati lijek Biktarvy, razgovarajte s liječnikom prije nego što ponovno počnete uzimati tablete lijeka Biktarvy.

Kad Vam se smanji zaliha lijeka Biktarvy, nabavite još lijeka od liječnika ili ljekarnika. To je vrlo važno zato što količina virusa može početi rasti ako se čak i nakratko prestane uzimati lijek. Nakon toga može postati teže liječiti bolest.

Ako imate i HIV-infekciju i hepatitis B, naročito je važno da se ne prestanete liječiti lijekom Biktarvy a da prije toga niste razgovarali s liječnikom. Možda ćete morati napraviti krvne pretrage još nekoliko mjeseci nakon prestanka liječenja. U nekih se bolesnika s uznapredovalom bolešću jetre ili cirozom jetre ne preporučuje prekid liječenja jer to može dovesti do pogoršanja hepatitisa, što može biti opasno po život.

→ **Odmah obavijestite liječnika** o novim ili neobičnim simptomima nakon što se prestanete liječiti, osobito o simptomima koje dovodite u vezu s infekcijom hepatitisom B.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Moguće nuspojave: odmah obavijestite liječnika

- **Bilo koji znak upale ili infekcije.** U nekih bolesnika s uznapredovalom HIV-bolešću (SIDA) i oportunističkim infekcijama u povijesti bolesti (infekcije koje nastaju u osoba sa slabim imunološkim sustavom) mogu se pojaviti znakovi i simptomi upale prethodnih infekcija ubrzo nakon početka liječenja protiv HIV-a. Smatra se da ti simptomi nastaju zbog poboljšanja imunološkog odgovora, što tijelu omogućuje da se bori protiv infekcija koje su možda bile prisutne bez vidljivih simptoma.
- **Autoimuni poremećaji**, kada imunološki sustav napada zdravo tkivo Vašeg organizma, mogu se također pojaviti nakon početka uzimanja lijekova za liječenje infekcije HIV-om. Autoimuni poremećaji mogu se pojaviti mnogo mjeseci nakon početka liječenja. Pazite na bilo koje simptome infekcije ili druge simptome poput:
 - slabost mišića
 - slabost koja počinje u šakama i stopalima i napreduje prema trupu tijela
 - osjećaj lupanja srca, nevoljnog drhtanja ili hiperaktivnosti.

→ **Ako opazite ove ili bilo kakve druge simptome upale ili infekcije, odmah o tome obavijestite svog liječnika.**

Česte nuspojave

(mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- depresija
- abnormalni snovi
- glavobolja
- omaglica
- proljev
- mučnina
- umor

Manje česte nuspojave

(mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- anemija
- povraćanje
- bol u truhu
- tegobe s probavom koje uzrokuju nelagodu nakon obroka (*dispepsija*)
- vjetrovi (*flatulencija*)
- oticanje lica, usana, jezika ili grla (*angioedem*)
- svrbež (*pruritus*)
- osip
- koprivnjača (*urtikarija*)
- bol u zglobovima (*artralgija*)
- suicidalne misli i pokušaj samoubojstva (osobito u bolesnika koji su već prije bolovali od depresije ili imali teškoće s mentalnim zdravljem)
- anksioznost
- poremećaji spavanja

Testovi krvi mogu pokazati i:

- povišene razine tvari pod nazivom bilirubin i/ili serumski kreatinin u krvi.

Rijetke nuspojave

(mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- Stevens-Johnsonov sindrom ozbiljno je stanje opasno po život koje obično počinje simptomima nalik na gripu. Nekoliko dana kasnije pojavljuju se drugi simptomi uključujući:
 - bolna crvena ili ljubičasta područja na koži koja izgledaju opečeno i gule se
 - mjehuriće na koži, ustima, nosu i spolovilu
 - crvene, bolne, suzne oči.

→ Ako imate neki od ovih simptoma, odmah prestanite uzimati lijek i smjesta o tome obavijestite svog liječnika.

→ Ako neka od ovih nuspojava postane ozbiljna, obavijestite svog liječnika.

Druge nuspojave koje se mogu javiti tijekom liječenja protiv HIV-a

Učestalost sljedećih nuspojava nije poznata (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

- **Tegobe s kostima.** Neki bolesnici koji uzimaju kombinirane antiretrovirusne lijekove kao što je Biktarvy mogu razviti bolest kostiju koja se zove *osteonekroza* (odumiranje koštanog tkiva prouzrokovano gubitkom prokrvljenosti kosti). Uzimanje ove vrste lijeka tijekom dugog razdoblja, uzimanje kortikosteroida, pijenje alkohola, jako oslabljen imunološki sustav i pretjerana tjelesna težina mogu biti neki od mnogih čimbenika rizika za razvoj ove bolesti. Znakovi osteonekroze su:
 - ukočenost zglobova,
 - bolovi u zglobovima (osobito u kuku, koljenu i ramenu)

- poteškoće pri kretanju.

→ **Ako primijetite bilo koji od ovih simptoma, obavijestite svog liječnika.**

Tijekom terapije protiv HIV-a moguće je povećanje tjelesne težine i povišenje razina lipida i glukoze u krvi. To je djelomično povezano s poboljšanim zdravljem i načinom života, dok je u slučaju lipida u krvi katkad povezano i sa samim lijekovima za liječenje protiv HIV-a. Liječnik će obaviti pretrage kako bi utvrdio postojanje tih promjena.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Biktarvy

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i boci ili blisterima iza oznake „Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Boca

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage. Bocu čuvati čvrsto zatvorenu. Nemojte koristiti ako je zaštitna folija na otvoru boce oštećena ili nedostaje.

Blister

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage. Nemojte koristiti ako je pokrovna folija blistera pokidana ili probijena.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Biktarvy sadrži

Djelatne tvari su biktegravir, emtricitabin i tenofoviralafenamid. Jedna tableta lijeka Biktarvy od 50 mg/200 mg/25 mg sadrži 50 mg biktegravira u obliku biktegravirnatrija, 200 mg emtricitabina i 25 mg tenofoviralafenamida u obliku tenofoviralafenamidfumarata.

Drugi sastojci su

Jezgra tablete

mikrokristalična celuloza (E460), umrežena karmelozanatrij (E468), magnezijev stearat (E470b).

Film ovojnica

poli(vinil alkohol) (E203), titanijev dioksid (E171), makrogol (E1521), talk (E553b), crveni željezov oksid (E172), crni željezov oksid (E172).

Kako Biktarvy izgleda i sadržaj pakiranja

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg filmom obložene tablete ljubičastosmeđe su boje, u obliku kapsule, filmom obložene tablete s utisnutom oznakom „GSI“ na jednoj strani i „9883“ na drugoj strani tablete.

Tablete mogu biti dostupne u boci ili blister pakiranju. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Boca

Biktarvy dolazi u bocama od po 30 tableta i u pakiranjima od 3 boce, pri čemu svaka sadrži 30 tableta. Svaka boca sadrži sredstvo za sušenje od silika gela koje se mora čuvati u boci radi zaštite tableta. Sredstvo za sušenje od silika gela nalazi se u posebnoj vrećici ili spremniku i ne smije ga se progutati.

Blister

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg tablete dostupne su i u blister pakiranjima od 30 tableta i višestrukim pakiranjima s 3 kutije od kojih svaka sadrži 30 tableta. Svako pojedinačno pakiranje sadrži 4 blistera sa 7 tableta i 1 blister s 2 tablete. Svako udubljenje blistera sadrži sredstvo za sušenje koje se ne smije ukloniti ili progutati.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.