

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Biktarvy[®], 50 mg/200 mg/25 mg, film tablete

INN: biktegravir/emtricitabin/tenofoviralfenamid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 50 mg biktegravira (u obliku biktegravir-natrijuma), 200 mg emtricitabina i 25 mg tenofoviralfenamida (u obliku tenofoviralfenamid-fumarata).

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Ljubičasto-smeđe film tablete u obliku kapsule sa utisnutom oznakom „GSI” na jednoj strani i „9883” na drugoj strani tablete. Jedna film tableta je veličine približno 15 mm × 8 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Biktarvy je indikovao za terapiju infekcije virusom humane imunodeficijencije-1 (HIV-1) kod odraslih i pedijatrijskih pacijenata telesne mase najmanje 25 kg bez dokaza o sadašnjoj ili prošloj virusnoj rezistenciji na klasu inhibitora integraze, emtricitabin ili tenofovir (videti odeljak 5.1).

Lek Biktarvy, film tablete, jačine 30 mg/120 mg/15 mg, koji je namenjen za primenu kod dece uzrasta iznad 2 godine i telesne mase između 14 i 25 kg, nema dozvolu za promet leka u Republici Srbiji.

4.2. Doziranje i način primene

Terapiju treba da započne lekar sa iskustvom u lečenju infekcije HIV-om.

Doziranje

Pedijatrijski pacijenti uzrasta najmanje 2 godine i telesne mase najmanje 14 kg do manje od 25 kg

Jedna tableta jačine 30 mg/120 mg/15 mg jednom dnevno.

Lek Biktarvy, film tablete, jačine 30 mg/120 mg/15 mg, koji je namenjen za primenu kod dece uzrasta iznad 2 godine i telesne mase između 14 i 25 kg, nema dozvolu za promet leka u Republici Srbiji

Odrasli i pedijatrijski pacijenti telesne mase najmanje 25 kg

Jedna tableta jačine 50 mg/200 mg/25 mg jednom dnevno.

Propuštene doze

Ako pacijent propusti da uzme dozu leka Biktarvy u roku od 18 sati od uobičajenog vremena uzimanja doze, treba da uzme lek Biktarvy što pre i nastavi sa uobičajenim rasporedom doziranja. Ako pacijent propusti da

uzme dozu leka Biktarvy za više od 18 sati, ne treba da uzima propuštenu dozu i treba jednostavno da nastavi da uzima prema uobičajenom rasporedu doziranja.

Ako dođe do povraćanja u roku od 1. sata od uzimanja leka Biktarvy, pacijent treba da uzme još jednu tabletu. Ako dođe do povraćanja nakon više od 1. sata od uzimanja leka Biktarvy, pacijent ne treba da uzme još jednu dozu leka Biktarvy do sledeće doze prema uobičajenom redosledu doziranja.

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavanje doze leka Biktarvy kod pacijenata starosti ≥ 65 godina (videti odeljke 4.8 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavanje doze leka Biktarvy kod pacijenata sa blagim (*Child-Pugh* klase A) ili umerenim (*Child-Pugh* klase B) oštećenjem funkcije jetre. Lek Biktarvy nije ispitivan kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* klase C) zbog čega se primena leka Biktarvy ne preporučuje kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljke 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavanje doze leka Biktarvy kod pacijenata telesne mase ≥ 35 kg sa procenjenim klirensom kreatinina (CrCl) ≥ 30 ml/min.

Nije potrebno prilagođavanje doze leka Biktarvy kod odraslih pacijenata sa završnim stadijumom bolesti bubrega (procenjeni klirens kreatinina < 15 ml/min) koji su na hroničnoj hemodijalizi. Međutim, primenu leka Biktarvy po pravilu treba izbegavati kod ovih pacijenata, osim u slučajevima kada moguća korist od primene leka premašuje mogući rizik (videti odeljke 4.4 i 5.2). U danima kada se sprovodi hemodijaliza, lek Biktarvy treba primeniti nakon završetka terapije hemodijalizom.

Uvođenje leka Biktarvy treba izbegavati kod pacijenata sa procenjenim klirensom kreatinina ≥ 15 ml/min i < 30 ml/min ili < 15 ml/min koji nisu na hroničnoj hemodijalizi, jer bezbednost leka Biktarvy nije utvrđena u tim populacijama (videti odeljak 5.2).

Nema dostupnih podataka na osnovu kojih bi se utvrdile preporuke za doziranje kod pacijenata telesne mase < 35 kg sa oštećenjem funkcije bubrega niti kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta ispod 18 godina sa terminalnim stadijumom bolesti bubrega.

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost leka Biktarvy kod dece uzrasta ispod 2 godine ili telesne mase manje od 14 kg nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primene

Oralna upotreba.

Lek Biktarvy se može uzimati sa hranom ili bez nje (videti odeljak 5.2).

Zbog gorkog ukusa, ne preporučuje se da se film tablete žvaću ili usitnjavaju. Za pacijente koji ne mogu da progutaju celu tabletu, tableta može da se prepolovi i obe polovine treba popiti jednu za drugom, pazeći da se odmah uzme cela doza.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivne supstance ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

Istovremeno uzimanje sa rifampicinom i kantarionom (*Hypericum perforatum*) (videti odeljak 4.5).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Pacijenti sa istovremenom infekcijom virusom HIV-a i hepatitisa B ili C

Pacijenti sa hroničnim hepatitisom B ili C koji su lečeni antiretrovirusnom terapijom imaju povećan rizik od teških neželjenih reakcija vezanih za jetru, moguće i sa smrtnim ishodom.

Postoje ograničeni podaci o bezbednosti i efikasnosti leka Biktarvy kod pacijenata sa istovremenom infekcijom virusom HIV-1 i hepatitisa C (HCV).

Lek Biktarvy sadrži tenofoviralfenamid, koji aktivno deluje na virus hepatitisa B (HBV).

Prekid terapije lekom Biktarvy kod pacijenata istovremeno inficiranih HIV-om i HBV-om može da se poveže sa teškim akutnim pogoršanjima hepatitisa. Pacijente istovremeno inficirane HIV-om i HBV-om koji prekinu da uzimaju lek Biktarvy treba pažljivo pratiti kroz kliničke i laboratorijske kontrole najmanje nekoliko meseci nakon prekida terapije.

Pacijenti sa oboljenjem jetre

Bezbednost i efikasnost leka Biktarvy kod pacijenata sa prisutnim značajnim bolestima jetre nisu ustanovljeni.

Pacijenti sa postojećim poremećajem funkcije jetre, uključujući hronični aktivni hepatitis, imaju povećanu učestalost poremećaja funkcije jetre tokom kombinovane antiretrovirusne terapije (engl. *combination antiretroviral therapy*, CART) i treba ih pratiti u skladu sa standardnom praksom. Ako kod tih pacijenata postoje dokazi o pogoršanju bolesti jetre, moraju se razmotriti privremeni prekid ili obustavljanje terapije.

Telesna masa i metabolički parametri

Povećanja telesne mase, vrednosti lipida i koncentracije glukoze u krvi mogu da se jave tokom antiretrovirusne terapije. Takve promene mogu biti delimično povezane sa kontrolom bolesti i načinom života. Za lipide i telesnu masu, u nekim slučajevima postoje dokazi o dejstvu terapije. Preporuke za praćenje vrednosti lipida i koncentracije glukoze, navode se u ustanovljenim smernicama za terapiju HIV-a. Poremećaje lipida potrebno je adekvatno klinički lečiti.

Poremećaj funkcije mitohondrija nakon izlaganja *in utero*

Analozi nukleozida i nukleotida mogu da utiču na funkciju mitohondrija u promenljivoj meri, što je najizraženije kod stavudina, didanozina i zidovudina. Postoje izveštaji o poremećaju funkcije mitohondrija kod HIV negativnih novorođenčadi izloženih analogima nukleozida *in utero* i/ili postnatalno; oni se prevashodno odnose na terapije koje sadrže zidovudin. Glavne prijavljene neželjene reakcije su hematološki poremećaji (anemija, neutropenija) i poremećaji metabolizma (hiperlaktatemija, hiperlipazemija). Ovi događaji su često bili prolazni. Kasnija pojava neuroloških poremećaja je retko prijavljivana (hipertonija, konvulzije, poremećaji ponašanja). Trenutno nije poznato da li su takvi neurološki poremećaji prolazni ili trajni. Ove nalaze treba uzeti u obzir kod svakog deteta koje je bilo izloženo *in utero* analogima nukleozida i nukleotida, koji pokazuju teške kliničke slike nepoznate etiologije, naročito ako su to neurološki nalazi. Ovi nalazi ne utiču na trenutno važeće nacionalne preporuke za primenu antiretrovirusne terapije kod trudnica da bi se sprečio vertikalni prenos HIV-a.

Sindrom imunske reaktivacije

Kod pacijenata inficiranih HIV-om sa teškom imunodeficijencijom u vreme uvođenja CART-a, može da se javi zapaljenska reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke patogene i izazove ozbiljna klinička stanja ili pogoršanje simptoma. Takve reakcije se tipično uočavaju u prvih nekoliko nedelja ili meseci od uvođenja CART-a. Relevantni primeri obuhvataju citomegalovirusni retinitis, generalizovane i/ili lokalne

mikobakterijske infekcije i pneumonije izazvane sojem *Pneumocystis jirovecii*. Sve zapaljenske simptome treba proceniti i po potrebi uvesti terapiju.

Autoimunski poremećaji (kao što su *Graves*-ova bolest i autoimunski hepatitis) takođe su prijavljeni u uslovima imunske reaktivacije; međutim, prijavljeno vreme do početka javljanja poremećaja je više promenljivo i ti događaji se mogu javiti nakon više meseci od uvođenja terapije.

Oportunističke infekcije

Pacijente treba obavestiti da lek Biktarvy ili bilo koja druga antiretrovirusna terapija ne dovodi do izlečenja infekcije HIV-om i da i dalje mogu da razviju oportunističke infekcije i druge komplikacije infekcije HIV-om. Zato, pacijenti treba da ostanu pod strogim kliničkim nadzorom od strane lekara koji imaju iskustvo u lečenju pacijenata sa bolestima povezanim sa HIV-om.

Osteonekroza

Iako se smatra da je etiologija multifaktorska (uključujući primenu kortikosteorida, konzumiranje alkohola, tešku imunosupresiju, veći indeks telesne mase), slučajevi osteonekroze su prijavljeni naročito kod pacijenata sa uznapredovalim HIV oboljenjem i/ili dugotrajnim izlaganjem CART-u. Pacijente treba uputiti da potraže savet lekara ako osećaju bolove u zglobovima, ukočenost zglobova ili otežano kretanje.

Nefrotoksičnost

Nakon stavljanja u promet lekova koji sadrže tenofoviralfenamid prijavljeni su slučajevi oštećenja funkcije bubrega, uključujući akutnu bubrežnu insuficijenciju i proksimalnu bubrežnu tubulopatiju. Ne može se isključiti potencijalni rizik od nefrotoksičnosti usled hroničnog izlaganja malim dozama tenofovira zbog doziranja tenofoviralfenamidom (videti odeljak 5.3).

Preporučuje se da se bubrežna funkcija proceni kod svih pacijenata pre ili na početku terapije lekom Biktarvy, i da se takođe prati tokom terapije kod svih pacijenata, kako je klinički prikladno. Kod pacijenata kod kojih se javi klinički značajno smanjenje bubrežne funkcije ili postoji dokaz o proksimalnoj bubrežnoj tubulopatiji, potrebno je razmotriti prekid terapije lekom Biktarvy.

Pacijenti sa završnim stadijumom bolesti bubrega na hroničnoj hemodijalizi

Lek Biktarvy treba generalno izbegavati, ali se može koristiti kod odraslih sa završnim stadijumom bolesti bubrega (procenjeni CrCl < 15 ml/min) na hroničnoj hemodijalizi ako potencijalne koristi premašuju potencijalne rizike (videti odeljak 4.2). U jednoj studiji emtricitabina + tenofoviralfenamida u kombinaciji sa elvitegravinom + kobicistatom kao kombinovanom tabletom fiksne doze (E/C/F/TAF) kod odraslih zaraženih virusom HIV-1 sa završnim stadijumom bolesti bubrega (procenjeni CrCl < 15 ml/min) na hroničnoj hemodijalizi, efikasnost se održavala tokom 96 nedelja, ali je izloženost emtricitabinu bila značajno veća nego kod pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega. Efikasnost se takođe održavala u fazi produžetka studije, u kojoj je 10 pacijenata prešlo na lek Biktarvy tokom 48 nedelja. Iako nisu utvrđene dodatne neželjene reakcije, implikacije povećane izloženosti emtricitabinu i dalje su nejasne (videti odeljke 4.8 i 5.2).

Istovremena upotreba drugih lekova ili dodataka ishrani

Lek Biktarvy ne treba primenjivati istovremeno sa antacidima, oralnim lekovima ili dodacima ishrani koji sadrže magnezijum, aluminijum, cink ili gvožđe kada se uzima natašte. Lek Biktarvy treba uzimati najmanje 2 sata pre ili sa hranom 2 sata nakon uzimanja antacida, oralnih lekova ili dodataka ishrani koji sadrže magnezijum i/ili aluminijum. Lek Biktarvy treba uzimati najmanje 2 sata pre dodataka ishrani koji sadrže gvožđe i/ili cink ili ga treba uzimati sa hranom bez obzira na vremenski razmak (videti odeljak 4.5).

Kod trudnica se preporučuje prilagođavanje doze u slučaju istovremene upotrebe sa antacidima koji sadrže polivalentne katione, oralnim lekovima ili dodacima ishrani (videti odeljak 4.5).

Sa lekom Biktarvy se ne preporučuje istovremeno uzimanje nekih lekova: atazanavir, karbamazepin, ciklosporin (i.v. ili oralna upotreba), okskarbazepin, fenobarbital, fenitoin, rifabutin, rifapentin ili sukralfat.

Lek Biktarvy se ne sme primenjivati istovremeno sa drugim antiretrovirusnim lekovima.

Pedijatrijska populacija

Smanjenja mineralne gustine kostiju (engl. *bone mineral density*, BMD) ($\geq 4\%$) kičme i celog tela osim glave (engl. *total body less head*, TBLH) zabeležena su kod pacijenata uzrasta od 3 do < 12 godina koji su tokom 48 nedelja primali lekove koji sadrže tenofoviralfenamid (videti odeljak 4.8). Neizvesno je kakva su dugotrajna dejstva promena mineralne gustine kostiju na kost koja raste, uključujući rizik od preloma. Za odluku o odgovarajućem praćenju tokom terapije preporučuje se multidisciplinarni pristup.

Pomoćne supstance

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg) po tableti, odnosno suštinski je „bez natrijuma”.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Studije interakcija su sprovedene samo na odraslima.

Lek Biktarvy ne treba primenjivati istovremeno sa lekovima koji sadrže tenofoviralfenamid, tenofoviridizoproksil, lamivudin ili adefovirdipivoksil koji se koriste u terapiji infekcije HBV-om.

Biktegravir

Biktegravir je supstrat CYP3A i UGT1A1. Istovremena upotreba biktegravira i lekova koji snažno indukuju i CYP3A i UGT1A1, kao što su rifampicin ili kantaron, može znatno da smanji koncentracije biktegravira u plazmi, što može da dovede do smanjenja terapijskog dejstva leka Biktarvy i razvoja rezistencije, pa je istovremena upotreba kontraindikovana (videti odeljak 4.3). Istovremeno uzimanje biktegravira i lekova koji snažno inhibiraju i CYP3A i UGT1A1, kao što je atazanavir, mogu znatno da povećaju koncentracije biktegravira u plazmi, pa se istovremena upotreba ne preporučuje.

Biktegravir je supstrat i P-gp-a (P-glikoproteina) i proteina rezistencije kancera dojke (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP). Klinički značaj ove pojave nije utvrđen. Zato se preporučuje oprez kada se biktegravir kombinuje sa lekovima koji su poznati inhibitori P-gp-a i/ili BCRP-a (npr. makrolidi, ciklosporin, verapamil, dronedaron, glekaprevir/pibrentasvir) (videti i tabelu u nastavku).

Biktegravir inhibira organski katjonski transporter 2 (engl. *organic cation transporter 2*, OCT2) i transporter za istiskivanje više lekova i toksina 1 (engl. *multidrug and toxin extrusion transportee 1*, MATE1) *in vitro*. Istovremena primena leka Biktarvy sa supstratom OCT2 i MATE1, metforminom, nije dovela do klinički značajnog povećanja u izloženosti metforminu. Lek Biktarvy se može primenjivati istovremeno sa supstratima OCT2 i MATE1.

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

Emtricitabin

In vitro i klinička farmakokinetička ispitivanja interakcija između dva leka pokazala su da je potencijal za interakcije posredstvom enzima CYP između emtricitabina sa drugim lekovima mali. Istovremena primena emtricitabina sa lekovima koji se eliminišu aktivnom tubularnom sekrecijom može da poveća koncentracije emtricitabina i/ili leka koji se istovremeno uzima. Lekovi koji smanjuju funkciju bubrega mogu da povećaju koncentracije emtricitabina.

Tenofoviralaftenamid

Tenofoviralaftenamid se prenosi P-gp-om i BCRP-om. Istovremena primena leka Biktarvy sa lekovima koji snažno utiču na aktivnost P-gp-a i BCRP-a može da dovede do promena u resorpciji tenofoviralaftenamida. Očekuje se da lekovi koji indukuju aktivnost P-gp-a (npr. rifabutin, karbamazepin, fenobarbital) smanje resorpciju tenofoviralaftenamida, što dovodi do smanjene koncentracije tenofoviralaftenamida u plazmi, što može da dovede do gubitka terapijskog dejstva leka Biktarvy i razvoja rezistencije. Istovremena primena leka Biktarvy sa drugim lekovima koji inhibiraju P-gp i BCRP može da poveća resorpciju i koncentraciju tenofoviralaftenamida u plazmi.

Tenofoviralaftenamid nije inhibitor ni induktor CYP3A *in vivo*.

Ostale interakcije

Interakcije između leka Biktarvy ili njegove pojedinačne komponente, odnosno komponentata i lekova koji se uzimaju istovremeno navedene su u tabeli 1 u nastavku (povećanje je označeno znakom „↑”, smanjenje znakom „↓”, a izostanak promene znakom „↔”; sve granice bez dejstva su 70%–143%).

Tabela 1: Interakcije između leka Biktarvy ili njegove pojedinačne komponente, odnosno komponentata i drugih lekova

Lek prema terapijskim oblastima / mogući mehanizam interakcije	Dejstva na koncentracije leka. Srednja vrednost promene procenta AUC, C _{max} , C _{min}	Preporuka za istovremenu primenu sa lekom Biktarvy
BILJNI PROIZVODI		
Kantarion (<i>Hypericum perforatum</i>) (Indukcija CYP3A, UGT1A1 i P-gp)	Nije ispitivana interakcija ni sa jednom komponentom leka Biktarvy. Istovremena primena može da smanji koncentracije biktegravira i tenofoviralaftenamida u plazmi.	Istovremeno uzimanje sa kantarionom je kontraindikovano zbog dejstva kantarijona na biktegravir kao komponentu leka Biktarvy.
ANTIINFJEKTIVI		
Antimikobakterijski lekovi		
Rifampicin (600 mg jednom dnevno), Biktegravir ¹ (Indukcija CYP3A, UGT1A1 i P-gp)	Biktegravir: AUC: ↓ 75% C _{max} : ↓ 28% Interakcija sa tenofoviralaftenamidom nije ispitivana. Istovremeno uzimanje rifampicina može da smanji koncentracije tenofoviralaftenamida u plazmi.	Istovremena primena je kontraindikovana zbog dejstva rifampicina na biktegravir kao komponentu leka Biktarvy.
Rifabutin (300 mg jednom dnevno), Biktegravir ¹ (Indukcija CYP3A i P-gp)	Biktegravir: AUC: ↓ 38% C _{min} : ↓ 56% C _{max} : ↓ 20% Interakcija sa tenofoviralaftenamidom nije ispitivana. Istovremeno uzimanje rifabutina može da smanji koncentracije tenofoviralaftenamida u plazmi.	Istovremena primena se ne preporučuje zbog očekivanog smanjenja tenofoviralaftenamida.
Rifapentin (Indukcija CYP3A i P-gp)	Nije ispitivana interakcija ni sa jednom komponentom leka Biktarvy. Istovremeno uzimanje može da smanji koncentracije biktegravira i tenofoviralaftenamida u plazmi.	Istovremena primena se ne preporučuje.

Lek prema terapijskim oblastima / mogući mehanizam interakcije	Dejstva na koncentracije leka. Srednja vrednost promene procenta AUC, C _{max} , C _{min}	Preporuka za istovremenu primenu sa lekom Biktarvy
HIV-1 antivirusni lekovi		
Atazanavir (300 mg jednom dnevno), kobicistat (150 mg jednom dnevno), biktegravir ¹ (Inhibicija CYP3A, UGT1A1 i P-gp/BCRP)	Biktegravir: AUC: ↑ 306% C _{max} : ↔	Istovremena primena se ne preporučuje.
Atazanavir (400 mg jednom dnevno), biktegravir ¹ (Inhibicija CYP3A i UGT1A1)	Biktegravir: AUC: ↑ 315% C _{max} : ↔	
Antivirusni agensi za virus hepatitisa C		
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg jednom dnevno), biktegravir/emtricitabin/tenofoviraf enamid ²	Biktegravir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Tenofovirafenamid: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Ledipasvir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Metabolit sofosbuvira GS-331007: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Kod istovremene primene nije potrebno prilagođavanje doze.

Lek prema terapijskim oblastima / mogući mehanizam interakcije	Dejstva na koncentracije leka. Srednja vrednost promene procenta AUC, C _{max} , C _{min}	Preporuka za istovremenu primenu sa lekom Biktarvy
Sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (400/100/100 + 100 mg ³ jednom dnevno), biktegravir/emtricitabin/tenofoviraf enamid (Inhibicija P-gp/BCRP)	Biktegravir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Tenofovirafenamid: AUC: ↑ 57% C _{max} : ↑ 28% Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Metabolit sofosbuvira GS-331007: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Voksilaprevir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Kod istovremene primene nije potrebno prilagođavanje doze.
Antimikotici		
Vorikonazol (300 mg dvaput dnevno), biktegravir ¹ (Inhibicija CYP3A)	Biktegravir: AUC: ↑ 61% C _{max} : ↔	Kod istovremene primene nije potrebno prilagođavanje doze.
Itrakonazol Posakonazol (Inhibicija P-gp/BCRP)	Nije ispitivana interakcija ni sa jednom komponentom leka Biktarvy. Istovremena primena itraconazola ili posakonazola može da poveća koncentracije biktegravira u plazmi.	
Makrolidi		
Azitromicin Klaritromicin (Inhibicija P-gp)	Interakcija nije ispitivana. Istovremena primena azitromicina ili klaritromicina može da poveća koncentracije biktegravira u plazmi.	Preporučuje se oprez zbog potencijalnog dejstva ovih lekova na biktegravir kao komponentu leka Biktarvy.

Lek prema terapijskim oblastima / mogući mehanizam interakcije	Dejstva na koncentracije leka. Srednja vrednost promene procenta AUC, C _{max} , C _{min}	Preporuka za istovremenu primenu sa lekom Biktarvy
ANTIKONVULZIVI		
Karbamazepin (titrirano od 100 mg do 300 mg dvaput dnevno), emtricitabin/tenofoviralfenamid ⁴ (Indukcija CYP3A, UGT1A1 i P-gp)	Tenofoviralfenamid: AUC: ↓ 54% C _{max} : ↓ 57% Interakcija sa biktegravirom nije ispitivana. Istovremena primena karbamazepina može da smanji koncentracije biktegravira u plazmi.	Istovremena primena se ne preporučuje.
Okskarbazepin Fenobarbital Fenitoin (Indukcija CYP3A, UGT1A1 i P-gp)	Nije ispitivana interakcija ni sa jednom komponentom leka Biktarvy. Istovremena primena okskarbazepina, fenobarbitala ili fenitoina može da smanji koncentracije biktegravira i tenofoviralfenamida u plazmi.	Istovremena primena se ne preporučuje.
ANTACIDI, DODACI ISHRANI I PUFEROVANI LEKOVI		
Suspenzija antacida koja sadrži magnezijum/aluminijum (20 ml u jednoj dozi ⁵), biktegravir (Heliranje sa polivalentnim katjonima)	Biktegravir (suspenzija antacida 2 sata pre, natašte): AUC: ↓ 52% C _{max} : ↓ 58% Biktegravir (suspenzija antacida nakon 2 sata, natašte): AUC: ↔ C _{max} : ↔ Biktegravir (istovremeno uzimanje, natašte): AUC: ↓ 79% C _{max} : ↓ 80% Biktegravir (istovremeno uzimanje sa hranom): AUC: ↓ 47% C _{max} : ↓ 49%	<i>Za pacijentkinje koje nisu trudne:</i> Lek Biktarvy ne treba uzimati istovremeno sa antacidima ili dodacima ishrani koji sadrže magnezijum i/ili aluminijum zbog očekivanog znatnog smanjenja izloženosti biktegraviru (videti odeljak 4.4). Lek Biktarvy treba uzimati najmanje 2 sata pre ili sa hranom 2 sata nakon uzimanja antacida ili dodataka ishrani koji sadrže magnezijum i/ili aluminijum. <i>Za trudne pacijentkinje:</i> Lek Biktarvy treba uzimati najmanje 2 sata pre ili 6 sati posle uzimanja antacida ili dodataka ishrani koji sadrže aluminijum i/ili magnezijum, nezavisno od hrane.
Cink (Heliranje sa polivalentnim katjonima)	Nije ispitana interakcija ni sa jednom komponentom leka Biktarvy. Istovremenim uzimanjem se mogu smanjiti koncentracije biktegravira u plazmi.	<i>Za pacijentkinje koje nisu trudne:</i> Lek Biktarvy treba uzimati najmanje 2 sata pre uzimanja oralnih lekova ili dodataka ishrani koji sadrže cink, ili uzimati zajedno sa hranom bez obzira na vremenski razmak. <i>Za trudne pacijentkinje:</i> Lek Biktarvy treba uzimati najmanje 2 sata pre ili 6 sati posle uzimanja oralnih lekova ili dodataka ishrani koji sadrže cink. Kao druga mogućnost, lek Biktarvy može se uzimati sa oralnim lekovima ili dodacima ishrani koji sadrže cink zajedno sa hranom bez obzira na vremenski razmak.

Lek prema terapijskim oblastima / mogući mehanizam interakcije	Dejstva na koncentracije leka. Srednja vrednost promene procenta AUC, C _{max} , C _{min}	Preporuka za istovremenu primenu sa lekom Biktarvy
Gvožđe(II)-fumarat (324 mg jedna doza), biktegravir (Heliranje sa polivalentnim katjonima)	Biktegravir (istovremeno uzimanje, natašte): AUC: ↓ 63% C _{max} : ↓ 71% Biktegravir (istovremeno uzimanje sa hranom): AUC: ↔ C _{max} : ↓ 25%	<i>Za pacijentkinje koje nisu trudne:</i> Lek Biktarvy treba uzimati najmanje 2 sata pre oralnih lekova ili dodataka ishrani koji sadrže gvožđe, ili zajedno sa hranom bez obzira na vremenski razmak. <i>Za trudne pacijentkinje:</i> Lek Biktarvy treba uzimati najmanje 2 sata pre ili 6 sati posle uzimanja oralnih lekova ili dodataka ishrani koji sadrže gvožđe. Kao druga mogućnost, lek Biktarvy može se uzimati sa oralnim lekovima ili dodacima ishrani koji sadrže gvožđe zajedno sa hranom bez obzira na vremenski razmak.
Kalcijum-karbonat (1200 mg jedna doza), biktegravir (Heliranje sa polivalentnim katjonima)	Biktegravir (istovremeno uzimanje, na prazan stomak): AUC: ↓ 33% C _{max} : ↓ 42% Biktegravir (istovremeno uzimanje sa hranom): AUC: ↔ C _{max} : ↔	<i>Za pacijentkinje koje nisu trudne:</i> Lek Biktarvy i oralni lekovi ili dodaci ishrani koji sadrže kalcijum mogu se uzimati zajedno, bez obzira na hranu. <i>Za trudne pacijentkinje:</i> Lek Biktarvy treba uzimati najmanje 2 sata pre ili 6 sati posle uzimanja oralnih lekova ili dodataka ishrani koji sadrže kalcijum. Kao druga mogućnost, lek Biktarvy može se uzimati sa oralnim lekovima ili dodacima ishrani koji sadrže kalcijum zajedno sa hranom bez obzira na vremenski razmak.
Sukralfat (Heliranje sa polivalentnim katjonima)	Nije ispitivana interakcija ni sa jednom komponentom leka Biktarvy. Istovremena primena može da smanji koncentracije biktegravira u plazmi.	Istovremena primena se ne preporučuje.
ANTIDEPRESIVI		
Sertralin (50 mg jedna doza), tenofovirafenamid ⁶	Tenofovirafenamid: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Sertralin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Ne očekuje se interakcija sa biktegravirom i emtricitabinom.	Kod istovremene primene nije potrebno prilagođavanje doze.
IMUNOSUPRESIVI		
Ciklosporin (i.v. ili oralna upotreba) (P-gp inhibicija)	Nije ispitivana interakcija ni sa jednom komponentom leka Biktarvy. Očekuje se da istovremena primena ciklosporina (i.v. ili oralna upotreba) poveća koncentracije i biktegravira i tenofovirafenamida u plazmi.	Istovremena primena ciklosporina (i.v. ili oralna upotreba) se ne preporučuje. Ako je potrebna ta kombinacija, preporučuju se kliničko i biološko praćenje, posebno funkcije bubrega.

Lek prema terapijskim oblastima / mogući mehanizam interakcije	Dejstva na koncentracije leka. Srednja vrednost promene procenta AUC, C _{max} , C _{min}	Preporuka za istovremenu primenu sa lekom Biktarvy
ORALNI ANTIDIJABETICI		
Metformin (500 mg dvaput dnevno), biktegravir/emtricitabin/tenofoviralf enamid (Inhibicija OCT2/MATE1)	Metformin: AUC: ↑ 39% C _{min} : ↑ 36% C _{max} : ↔	Kod istovremene primene nije potrebno prilagođavanje doze pri normalnoj funkciji bubrega. Kod pacijenata sa umereno oštećenom funkcijom bubrega, treba razmotriti pažljivo praćenje od početka istovremene primene biktegravira sa metforminom, zbog povećanog rizika od laktatne acidoze kod ovih pacijenata. Ako je potrebno, trebalo bi razmotriti prilagođavanje doze metformina.
ORALNI KONTRACEPTIVI		
Norgestimat (0,180/0,215/0,250 mg jednom dnevno)/ etinilestradiol (0,025 mg jednom dnevno), biktegravir ¹	Norelgestromin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Kod istovremene primene nije potrebno prilagođavanje doze.
Norgestimat (0,180/0,215/0,250 mg jednom dnevno)/ etinilestradiol (0,025 mg jednom dnevno), emtricitabin/tenofoviralfenamid ⁴	Norgestrel: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Etinilestradiol: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	
SEDATIVI/HIPNOTICI		
Midazolam (2 mg, oralni sirup, jedna doza), biktegravir/emtricitabin/tenofoviralf enamid	Midazolam: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Kod istovremene primene nije potrebno prilagođavanje doze.

1 Ova studija je sprovedena sa 75 mg biktegravira u jednoj dozi.

2 Ova studija je sprovedena sa kombinacijom biktegravir/emtricitabin/tenofoviralfenamid u dozama 75/200/25 mg jednom dnevno.

3 Studija je sprovedena sa dodatnih 100 mg voksilaprevira da bi se postigla izloženost voksilapreviru koja se očekuje kod pacijenata zaraženih HCV-om.

4 Ova studija je sprovedena sa kombinacijom emtricitabin/tenofoviralfenamid u dozama 200/25 mg jednom dnevno.

5 Maksimalna jačina antacida u 80 mg aluminijum-hidroksida, 80 mg magnezijum-hidroksida i 8 mg simetikona po ml.

6 Ova studija je sprovedena sa kombinacijom elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofoviralfenamid u dozama 150/150/200/10 mg jednom dnevno.

Na osnovu studija interakcije lekova koje su sprovedene sa lekom Biktarvy ili komponentama leka Biktarvy, ne očekuju se klinički značajne interakcije lekova sa: amlodipinom, atorvastatinom, buprenorfinom, drospirenonom, famciklovirom, famotidinom, flutikazonom, metadonom, naloksonom, norbuprenorfinom, omeprazolom ili rosuvastatinom.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Veliki broj podataka kod trudnica (više od 1000 ishoda izloženosti) ukazuju da nema malformativne ili fetoneonatalne toksičnosti povezane sa emtricitabinom ili tenofoviralfenamidom. Određena količina podataka kod trudnica (između 300 i 1000 ishoda trudnoća) ukazuju da nema malformativne ili fetoneonatalne toksičnosti povezane sa biktegravirom.

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na direktna ili indirektna štetna dejstva emtricitabina uzimajući u obzir parametre plodnosti, trudnoće, razvoja fetusa, porođaja ili postnatalnog razvoja. Ispitivanja na životinjama u kojima su biktegravir i tenofoviralfenamid primenjivani odvojeno, nisu dale dokaze o štetnim dejstvima na parametre plodnosti, trudnoću ili razvoj fetusa (videti odeljak 5.3).

U ispitivanju sprovedenom na trudnicama koje su primale lek Biktarvy, izloženosti biktegraviru, emtricitabinu i tenofoviralfenamidu bile su manje tokom trudnoće (videti odeljak 5.2).

Stoga se lek Biktarvy može koristiti tokom trudnoće ako moguća korist opravdava mogući rizik po fetus. Štaviše, virusno opterećenje treba još pažljivije pratiti u skladu sa ustanovljenim smernicama za terapiju.

Dojenje

Nije poznato da li se biktegravir izlučuje u majčino mleko. Emtricitabin se izlučuje u majčino mleko. Na osnovu objavljenih podataka, tenofoviralfenamid se izlučuje u majčino mleko u malim količinama. Procenjuje se da je relativna doza za odojče (engl. *relative infant dose*, RID) ispod 0,1% majčine doze, prilagođeno prema telesnoj masi. U ispitivanjima na životinjama, biktegravir je detektovan u plazmi mladunaca pacova koji sisaju majčino mleko, verovatno zbog prisustva biktegravira u mleku, ali nije imao dejstava na ove mladunce.

Nema dovoljno podataka o dejstvima svih komponenata leka Biktarvy na novorođenčad/odojčad i zato lek Biktarvy ne treba koristiti tokom dojenja.

Da bi se izbeglo prenošenje HIV-a na odojče, preporučuje se da žene koje žive sa HIV-om ne doje svoju odojčad.

Plodnost

Nisu dostupni podaci o dejstvu leka Biktarvy na plodnost kod ljudi. Ispitivanja na životinjama pokazuju da biktegravir, emtricitabin ili tenofoviralfenamid nemaju dejstva na parenje ili plodnost (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Biktarvy ima neznatan uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Pacijente treba obavestiti da je tokom lečenja komponentama leka Biktarvy prijavljena vrtoglavica (videti odeljak 4.8).

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

U kliničkim studijama su kod pacijenata koji ranije nisu bili lečeni, a koji su uzimali lek Biktarvy, najčešće prijavljene neželjene reakcije u dvostruko slepoj fazi (144. nedelja) bile glavobolja (5%), dijareja (5%) i mučnina (4%).

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Procena neželjenih reakcija se zasniva na podacima o bezbednosti iz svih studija faze 2 i 3 leka Biktarvy i nakon stavljanja leka u promet. Neželjene reakcije u Tabeli 2 navedene su prema klasi sistema organa i učestalosti. Učestalost se definiše na sledeći način: često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) i retko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$).

Tabela 2: Tabelarni popis neželjenih reakcija¹

Učestalost	Neželjena reakcija
<i>Poremećaji krvi i limfnog sistema</i>	
Povremeno:	anemija ²
<i>Psijhijatrijski poremećaji</i>	
Često:	depresija, abnormalni snovi
Povremeno:	suicidne ideje, pokušaj suicida (naročito kod pacijenata sa već postojećom istorijom depresije ili psihijatrijske bolesti), anksioznost, poremećaji spavanja
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>	
Često:	glavobolja, vrtoglavica
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>	
Često:	dijareja, mučnina
Povremeno:	povraćanje, bol u stomaku, dispepsija, nadimanje
<i>Hepatobilijarni poremećaji</i>	
Povremeno:	hiperbilirubinemija
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	
Povremeno:	angioedem ^{3,4} , osip, pruritus, urtikarija ⁴
Retko:	<i>Stevens-Johnson-ov sindrom</i> ⁵
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</i>	
Povremeno:	artralgija
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</i>	
Često:	zamor
<i>Ispitivanja</i>	
Često:	povećana telesna masa

- 1 Uz izuzetak angioedema, anemije, urtikarije i *Stevens-Johnson-ovog* sindroma (videti fusnote 2-5), sve neželjene reakcije su identifikovane u kliničkim studijama leka Biktarvy. Učestalosti su izvedene iz dvostruko slepe faze (144. nedelja) kliničkih studija leka Biktarvy faze 3, a tokom lečenja pacijenata koji prethodno nisu bili lečeni (GS-US-380-1489 i GS-US-380-1490).
- 2 Ova neželjena reakcija nije uočena u kliničkim studijama lekova koji sadrže emtricitabin + tenofoviralfenamid, ali je identifikovana u kliničkim studijama emtricitabina ili tokom praćenja nakon njegovog stavljanja u promet, a kada se primenjavao sa drugim antiretrovirusnim lekovima.
- 3 Ova neželjena reakcija je identifikovana tokom praćenja lekova koji sadrže emtricitabin nakon njihovog stavljanja u promet.
- 4 Ova neželjena reakcija je identifikovana tokom praćenja lekova koji sadrže tenofoviralfenamid nakon njihovog stavljanja u promet.
- 5 Ova neželjena reakcija je identifikovana tokom praćenja leka Biktarvy nakon njegovog stavljanja u promet. Učestalost je izračunata upotrebom 3/X, gde X predstavlja kumulativni broj ispitanika izloženih leku Biktarvy u kliničkim ispitivanjima (N=3963).

Opis odabranih neželjenih reakcija

Metabolički parametri

Telesna masa, vrednosti lipida i koncentracija glukoze mogu da se povećaju tokom antiretrovirusne terapije (videti odeljak 4.4).

Sindrom imunske reaktivacije

Kod pacijenata inficiranih HIV-om sa teškom imunodeficijencijom u vreme uvođenja CART-a, može da se javi zapaljenska reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke infekcije. Autoimunski poremećaji (kao što su *Graves-ova* bolest i autoimunski hepatitis) takođe su prijavljeni u uslovima imunske reaktivacije; međutim, prijavljeno vreme do nastanka je promenljivo i ti događaji se mogu pojaviti nakon više meseci od početka terapije (videti odeljak 4.4).

Osteonekroza

Prijavljeni su slučajevi osteonekroze, naročito kod pacijenata sa opšte poznatim faktorima rizika, uznapredovalim HIV oboljenjem ili dugotrajnom izloženošću CART-u. Učestalost ove reakcije je nepoznata (videti odeljak 4.4).

Promene kreatinina u serumu

Pokazalo se da biktegravir povećava koncentraciju kreatinina u serumu zbog inhibicije tubularne sekrecije kreatinina; međutim, te promene se ne smatraju klinički značajnim jer ne odražavaju promenu brzine

glomerularne filtracije. Povećanje kreatinina u serumu javilo se u 4. nedelji terapije i ostalo je stabilno do 144. nedelje. U studijama GS-US-380-1489 i GS-US-380-1490, medijana (Q1, Q3) kreatinina u serumu je povećana od početka do 144. nedelje za 0,11 (0,03; 0,19) mg/dl (9,7 [2,7; 16,8] mikromol/l), u grupi koja je primala Biktarvy, 0,11 (0,04; 0,19) mg/dl (9,7 [3,5; 16,8] mikromol/l) u grupi koja je primala abakavir/dolutegravir/lamivudin i 0,12 (0,06; 0,21) mg/dl (10,6 [5,3; 18,6] mikromol/l) u grupi koja je primala dolutegravir + emtricitabin/tenofovirafenamid. Nije bilo prekida uzimanja terapije zbog neželjenih reakcija povezanih sa bubrezima do 144. nedelje kod pacijenata koji su u kliničkim studijama dobijali lek Biktarvy.

Promene bilirubina

U studijama GS-US-380-1489 i GS-US-380-1490, povećanja ukupnog bilirubina uočene su kod 17% pacijenata koji ranije nisu lečeni, a koji su dobijali lek Biktarvy do 144. nedelje. Povećanja su bila primarno klase 1 (12%) i klase 2 (4%) ($\geq 1,0$ do $2,5 \times$ gornja granica normalne vrednosti [engl. *upper limit of normal*, ULN]) i nisu bila u vezi sa neželjenim reakcijama povezanih sa jetrom ili drugim laboratorijskim odstupanjima koja se povezuju sa jetrom. Petoro pacijenata koji su dobijali lek Biktarvy (1%) imali su povećanja koncentracija bilirubina klase 3 koja se nisu dovodila u vezu sa studijskim lekom. Nije bilo prekida uzimanja terapije zbog neželjenih reakcija povezanih sa jetrom do 144. nedelje u kliničkim studijama leka Biktarvy.

Pedijatrijska populacija

Bezbednost leka Biktarvy procenjena je kod 50 adolescenata uzrasta od 12 do < 18 godina i telesne mase ≥ 35 kg zaraženih virusom HIV-1 do 96. nedelje (48-nedeljna glavna faza i 48-nedeljni produžetak ispitivanja), kod 50 dece uzrasta od 6 do < 12 godina i telesne mase ≥ 25 kg do 96. nedelje (48-nedeljna glavna faza i 48-nedeljni produžetak ispitivanja), kao i kod 22 deteta uzrasta ≥ 2 godine i telesne mase ≥ 14 do < 25 kg do 24. nedelje u otvorenom kliničkom ispitivanju (GS-US-380-1474). U ovom ispitivanju nisu zabeležene nove neželjene reakcije kod pedijatrijskih ispitanika uzrasta 2 godine i starijih koji žive s virusom HIV-1 u poređenju sa odraslim ispitanicima koji žive s virusom HIV-1. Podaci o mineralnoj gustini kostiju nisu prikupljeni u ovom ispitivanju. Kod pedijatrijskih pacijenata koji su 48 nedelja primali druge lekove koji sadrže tenofovirafenamid zabeleženo je smanjenje BMD-a kičme i celog tela osim glave $\geq 4\%$ (videti odeljak 4.4).

Ostale posebne populacije

Pacijenti istovremeno inficirani hepatitisom B

Kod 16 odraslih osoba istovremeno inficiranih virusom HIV/HBV koji su dobijali lek Biktarvy (8 HIV/HBV odraslih osoba koje ranije nisu lečene u studiji GS-US-380-1490; 8 odraslih osoba sa supresijom HIV/HBV u studiji GS-US-380-1878), bezbednosni profil leka Biktarvy bio je sličan onome kod pacijenata sa HIV-1 monoinfekcijom (videti odeljak 5.1).

Starije osobe

Studije GS-US-380-1844, GS-US-380-1878 i posebno studija GS-US-380-4449 sprovedene kod pacijenata starosti ≥ 65 godina (u kojima je procenjeno 86 ispitanika starosti ≥ 65 godina inficiranih virusom HIV-1 sa virusnom supresijom) obuhvatile su 111 pacijenata starosti ≥ 65 godina koji su primali lek Biktarvy. Kod ovih pacijenata, nisu bile uočene razlike u bezbednosnom profilu leka Biktarvy.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Bezbednost emtricitabina + tenofovirafenamida procenjena je u otvorenoj kliničkoj studiji sa jednom grupom (GS-US-292-1825) u kojoj je 55 pacijenata sa supresijom virusa zaraženih virusom HIV-1 sa završnim stadijumom bolesti bubrega ($eGFR_{CG} < 15$ ml/min) na hroničnoj hemodijalizi primalo emtricitabin + tenofovirafenamid u kombinaciji sa elvitegravinom + kobicistatom kao kombinovanu tabletu fiksne doze tokom 96 nedelja. U produženoj fazi studije GS-US-292-1825, 10 pacijenata je prešlo na lek Biktarvy tokom 48 nedelja. Nisu uočene dodatne neželjene reakcije kod pacijenata sa završnim stadijumom bolesti bubrega na hroničnoj hemodijalizi u ovoj studiji (videti odeljke 4.4 i 5.2).

Trudnoća

Lek Biktarvy je procenjen u kliničkom ispitivanju sprovedenom kod 33 virusološki suprimirane odrasle trudnice inficirane virusom HIV-1 (HIV-1 RNK < 50 kopija/ml) koje su uzimale 50 mg/200 mg/25 mg leka Biktarvy jednom dnevno od drugog ili trećeg trimestra do posle porođaja. Nije bilo novih bezbednosnih saznanja u odnosu na poznati bezbednosni profil leka Biktarvy kod odraslih osoba inficiranih virusom HIV-1.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija

fax: +381 (0) 11 39 51 131

website: www.alims.gov.rs

e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

U slučaju predoziranja pacijent mora biti pod nadzorom da bi se uočili znaci toksičnosti (videti odeljak 4.8). Terapija u slučaju predoziranja lekom Biktarvy sastoji se od opštih suportivnih mera, koje uključuju praćenje vitalnih znakova, kao i posmatranje kliničkog statusa pacijenta.

Nema posebnog antidota za predoziranje lekom Biktarvy. Pošto biktegravir ima visok stepen vezivanja za proteine u plazmi, malo je verovatno da će u velikoj meri biti eliminisan hemodijalizom ili peritonealnom dijalizom. Emtricitabin se može odstraniti hemodijalizom, koja eliminiše približno 30% doze emtricitabina tokom 3 sata dijalize, koja počne u roku od 1,5 sata od doziranja emtricitabina. Tenofovir se efikasno eliminiše hemodijalizom uz koeficijent ekstrakcije od približno 54%. Nije poznato da li se emtricitabin ili tenofovir mogu eliminisati peritonealnom dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antivirusni lek za sistemsku primenu; antivirusni lekovi za terapiju HIV infekcija, kombinacije

ATC šifra: J05AR20

Mehanizam dejstva i farmakodinamska dejstva

Biktegravir je inhibitor integraze (engl. *integrase strand transfer inhibitor*, INSTI) koji se vezuje na aktivnom mestu integraze i blokira korak prenosa lanca u integraciji retrovirusne dezoksiribonukleinske kiseline (DNK), koja je ključna za ciklus replikacije 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 analog 2'-deoksicitidina. Emtricitabin se fosforiliše ćelijskim enzimima i gradi emtricitabin-trifosfat. Emtricitabin-trifosfat inhibira replikaciju HIV-a ugrađivanjem u virusni DNK HIV reverznom transkriptazom (RT), što dovodi do prekida DNK lanca. Emtricitabin je aktivan protiv virusa HIV-1, HIV-2 i HBV.

Tenofoviralafenamid je nukleotidni inhibitor reverzne transkriptaze (engl. *nucleotide reverse transcriptase inhibitor*, NRTI) i fosforoamidatni prolek tenofovira (analog 2'-deoksiadenozin-monofosfata).

Tenofoviralafenamid prodire u ćelije i zbog povećane stabilnosti plazme i unutarćelijske aktivacije hidrolizom od strane katepsina A, tenofoviralafenamid je efikasniji od tenofovirdizoproksila u ubacivanju tenofovira u mononuklearne ćelije periferne krvi (engl. *peripheral blood mononuclear cells*, PBMC) (uključujući limfocite i druge ciljane ćelije HIV-a) i makrofage. Unutarćelijski tenofovir se zatim fosforiliše u farmakološki aktivan metabolit tenofovirdifosfat. Tenofovirdifosfat inhibira replikaciju HIV-a ugrađivanjem u virusni DNK RT-om HIV-a, što dovodi do prekida DNK lanca. Tenofovir je aktivan protiv virusa HIV-1, HIV-2 i HBV.

Antivirusna aktivnost *in vitro*

Antivirusna aktivnost biktegravira protiv laboratorijskih i kliničkih izolata virusa HIV-1 procenjena je u limfoblastoidnim ćelijskim linijama, PBMC-ovima, primarnim monocitnim/makrofagnim ćelijama i CD4+ T-limfocitima. Vrednosti 50% efikasne koncentracije (EC_{50}) za biktegravir bile su u rasponu od <0,05 do 6,6 nanoM. Proteinu prilagođeni EC_{95} biktegravira bio je 361 nanoM (0,162 mikrogram/ml) za divlji tip virusa HIV-1. Biktegravir je pokazao antivirusno dejstvo u ćelijskoj kulturi na HIV-1 grupu (M, N, O), uključujući podtipove A, B, C, D, E, F i G (EC_{50} vrednosti su bile u opsegu od <0,05 do 1,71 nanoM) i dejstvo na HIV-2 (EC_{50} = 1,1 nanoM).

Antivirusna aktivnost emtricitabina protiv laboratorijskih i kliničkih izolata virusa HIV-1 procenjena je u limfoblastoidnim ćelijskim linijama, MAGI CCR5 ćelijskoj liniji i PBMC-ovima. EC_{50} vrednosti za emtricitabin bile su u rasponu od 0,0013 do 0,64 mikroM. Emtricitabin je pokazao antivirusno dejstvo u ćelijskoj kulturi na HIV-1 podtipove A, B, C, D, E, F i G (EC_{50} vrednosti su bile u opsegu od 0,007 do 0,075 mikroM) i dejstvo na HIV-2 (EC_{50} vrednosti su bile u opsegu od 0,007 do 1,5 mikroM).

Antivirusna aktivnost tenofoviralafenamida protiv laboratorijskih i kliničkih izolata virusa HIV-1 podtipa B procenjena je u limfoblastoidnim ćelijskim linijama, PBMC-ovima, primarnim monocitnim/makrofagnim ćelijama i CD4+ T-limfocitima. EC_{50} vrednosti za tenofoviralafenamid bile su u rasponu od 2,0 do 14,7 nanoM. Tenofoviralafenamid je pokazao antivirusno dejstvo u ćelijskoj kulturi na HIV-1 grupe (M, N, O), uključujući podtipove A, B, C, D, E, F i G (EC_{50} vrednosti su bile u opsegu od 0,10 do 12,0 nanoM) i dejstvo na HIV-2 (EC_{50} vrednosti su bile u opsegu od 0,91 do 2,63 nanoM).

Rezistencija

In vitro

HIV-1 izolati sa smanjenom osetljivošću na biktegravir izdvojeni su u ćelijskoj kulturi. U jednom izdvojenom skupu pojavile su se supstitucije aminokiselina M50I i R263K, a fenotipska osetljivost na biktegravir smanjena je 1,3, 2,2 i 2,9 puta za M50I, R263K, odnosno M50I + R263K. U drugom izdvojenom skupu pojavile su se supstitucije aminokiselina T66I i S153F a fenotipska osetljivost na biktegravir pomerena je 0,4, 1,9 i 0,5 puta za T66I, S153F, odnosno T66I + S153F.

HIV-1 izolati sa smanjenom osetljivošću na emtricitabin izdvojeni su u ćelijskoj kulturi i imali su M184V/I mutacije u HIV-1 RT-u.

HIV-1 izolati sa smanjenom osetljivošću na tenofoviralafenamid izdvojeni su u ćelijskoj kulturi i imali su K65R mutaciju u RT-i HIV-1; pored toga, K70E mutacija u RT-i HIV-1 uočena je kao prolazna pojava. HIV-1 izolati sa K65R mutacijom imaju neznatno smanjene osetljivosti na abakavir, emtricitabin, tenofovir i lamivudin. Studije selekcije *in vitro* otpornosti na lek sa tenofoviralafenamidom pokazale su razvoj snažne otpornosti nakon proširene kulture.

In vivo

Kod pacijenata koji ranije nisu lečeni (studije GS-US-380-1489 i GS-US-380-1490), do 144. nedelje dvostruko slepe faze ili tokom 96 nedelja faze otvorenog produžetka, nijedan pacijent koji je dobijao lek Biktarvy, sa HIV-1 RNK ≥ 200 kopija/ml u trenutku potvrđenog virološkog neuspeha ili prevremenog

obustavljanja uzimanja studijskog leka, nije imao HIV-1 sa genotipskom ili fenotipskom otpornošću koja je nastala tokom terapije na biktegravir, emtricitabin ili tenofovirafenamid u populaciji za finalnu analizu otpornosti (n = 11 sa podacima). Na početku učešća u studiji, jedan pacijent koji ranije nije lečen imao je već postojeće INSTI mutacije Q148H + G140S povezane sa otpornošću i imao je HIV-1 RNK < 50 kopija/ml od 4. nedelje do 144. nedelje. Pored toga, 6 pacijenata je imalo postojeću INSTI mutaciju T97A povezanu sa otpornošću; svi su imali HIV-1 RNK < 50 kopija/ml u 144. nedelji ili prilikom poslednje kontrole.

Kod virusno suprimiranih pacijenata (studije GS-US-380-1844 i GS-US-380-1878), nijedan pacijent koji je dobijao lek Biktarvy, sa HIV-1 RNK $\geq$ 200 kopija/ml u trenutku potvrđenog virološkog neuspeha, u 48. nedelji ili u trenutku prevremenog obustavljanja uzimanja studijskog leka, nije imao HIV-1 sa genotipskom ili fenotipskom otpornošću na biktegravir, emtricitabin ili tenofovirafenamid nastalom tokom lečenja u populaciji za završnu analizu otpornosti (n = 2).

Unakrsna rezistencija

Osetljivost na biktegravir testirana je na 64 INSTI rezistentna klinička izolata (20 sa jednom supstitucijom i 44 sa 2 ili više supstitucija). Od ovih, svi pojedinačni i dvostruki izolati sa mutacijama bez Q148H/K/R i 10 od 24 izolata sa Q148H/K/R sa dodatnim supstitucijama povezanim sa INSTI rezistencijom imali su $\leq 2,5$ puta smanjenu osetljivost na biktegravir; $>2,5$ puta smanjena osetljivost na biktegravir otkrivena je kod 14 od 24 izolata koji su sadržali G140A/C/S i Q148H/R/K supstitucije u integrazi. Od ovih, 9 od 14 izolata imalo je dodatne mutacije na L74M, T97A ili E138A/K. U zasebnoj studiji, mutacije usmerene na lokaciju sa G118R i T97A+G118R imale su 3,4, odnosno 2,8 puta smanjenu osetljivost na biktegravir. Relevantnost ovih podataka o *in vitro* unakrsnoj rezistenciji tek treba da se utvrdi u kliničkoj praksi.

Biktegravir je pokazao ekvivalentno antivirusno dejstvo na 5 HIV-1 mutiranih klonova otpornih na nenukleozidne inhibitore reverzne transkriptaze (engl. *nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor*, NNRTI), 3 otporna na NRTI i 4 otporna na inhibitor proteaze (engl. *protease inhibitor*, PI) u poređenju sa sojem divljeg tipa.

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

Mutacije K65R i K70E su dovele do smanjene osetljivosti na abakavir, didanozin, lamivudin, emtricitabin i tenofovir, ali zadržana je osetljivost na zidovudin. HIV-1 sa multinukleozidnom rezistencijom sa T69S mutacijom sa dvostrukim umetanjem ili kompleksom Q151M mutacije, uključujući K65R, pokazao je smanjenu osetljivost na tenofovirafenamid.

Klinički podaci

Efikasnost i bezbednost leka Biktarvy kod odraslih osoba inficiranih HIV-1 virusom koji nisu prethodno lečeni bazirani su na podacima iz perioda od 48 nedelja i 144 nedelje iz dve randomizovane, dvostruko slepe studije kontrolisane aktivnom supstancom, GS-US-380-1489 (n = 629) i GS-US-380-1490 (n = 645). Pored toga, dostupni su podaci o efikasnosti i bezbednosti kod odraslih osoba koje su dobijale lek Biktarvy u sklopu otvorenog lečenja tokom dodatnih 96 nedelja nakon 144. nedelje u opcionalnoj fazi produžetka ovih studija (n = 1025).

Efikasnost i bezbednost leka Biktarvy kod virusno suprimiranih odraslih osoba inficiranih HIV-1 virusom bazirani su na podacima iz perioda od 48 nedelja iz randomizovane, dvostruko slepe studije kontrolisane aktivnom supstancom, GS-US-380-1844 (n = 563); i randomizovane, otvorene studije kontrolisane aktivnom supstancom, GS-US-380-1878 (n = 577).

Pacijenti inficirani virusom HIV-1 koji nisu prethodno lečeni

U studiji GS-US-380-1489 pacijenti su randomizovani u odnosu 1:1 u grupe koje su dobijale ili kombinaciju biktegravir/emtricitabin/tenofovirafenamid (B/F/TAF) (n = 314) ili kombinaciju abakavir/dolutegravir/lamivudin (600/50/300 mg) (n = 315) jednom dnevno. U studiji GS-US-380-1490 pacijenti su randomizovani u odnosu 1:1 u grupe koje su dobijale ili kombinaciju B/F/TAF (n = 320) ili dolutegravir + emtricitabin/tenofovirafenamid (50+200/25 mg) (n = 325) jednom dnevno.

U studijama GS-US-380-1489 i GS-US-380-1490 srednja starost je bila 35 godina (opseg 18–77), 89% su bili muškarci, 58% ispitanika su bili bele rase, 33% crne rase, a 3% Azijati. Dvadeset četiri procenta (24%) pacijenata identifikovani su kao Hispanoamerikanci/Latinoamerikanci. Prevalenca različitih podtipova bila je uporediva za sve tri terapijske grupe, sa podtipom B predominantnim u obe grupe; 11% je pripadalo podtipovima koji nisu bili podtip B. Srednja osnovna RNK HIV-1 u plazmi bila je 4,4 log₁₀ kopija/ml (opseg 1,3–6,6). Srednji osnovni broj ćelija CD4+ bio je 460 ćelija/mm³ (opseg 0–1636), a 11% je imalo broj ćelija CD4+ manji od 200 ćelija/mm³. Osamnaest procenata pacijenta imalo je osnovna virusna opterećenja veća od 100000 kopija/ml. U obe studije, pacijenti su bili stratifikovani prema osnovnoj RNK HIV-1 (manje od ili jednako 100000 kopija/ml, više od 100000 kopija/ml do manje od ili jednako 400000 kopija/ml ili više od 400000 kopija/ml) prema broju CD4+ ćelija (manje od 50 ćelija/mikrolitar, 50–199 ćelija/mikrolitar ili više od ili jednako 200 ćelija/mikrolitar) i po regionima (u SAD ili van SAD).

Ishodi terapije u studijama GS-US-380-1489 i GS-US-380-1490 u 48. i 144. nedelji predstavljani su u tabeli 3.

Tabela 3: Objedinjeni virusološki ishodi studija GS-US-380-1489 i GS-US-380-1490 u 48.^a i 144.^b nedelji

	48. nedelja			144. nedelja		
	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
RNK HIV-1 <50 kopija/ml	91%	93%	93%	82%	84%	84%
Razlika u terapiji (95% CI) B/F/TAFu odnosu na komparativni lek	-	-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%)
RNK HIV-1 ≥50 kopija/ml^f	3%	3%	1%	3%	3%	3%
Bez virusoloških podataka u vremenskom okviru 48. ili 144. nedelje	6%	4%	6%	16%	13%	13%
Prekid primene ispitivanog leka zbog neželjenog događaja ili smrti ^g	<1%	1%	1%	2%	2%	3%
Prekid primene ispitivanog leka zbog drugih razloga i poslednje dostupne vrednosti RNK HIV-1 <50 kopija/ml ^h	4%	3%	4%	13%	11%	9%
Nedostaju podaci za vremenski okvir ali bez prekida primene ispitivanog leka	2%	<1%	1%	1%	<1%	1%

	48. nedelja			144. nedelja		
	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
Udeo (%) pacijenata sa RNK HIV-1 <50 kopija/ml po podgrupama						
Po osnovnom virusnom opterećenju						
≤100000 kopija/ml	92%	94%	93%	82%	86%	84%
>100000 kopija/ml	87%	90%	94%	79%	74%	83%
Prema osnovnom broju CD4+ ćelija						
<200 ćelija/mm ³	90%	81%	100%	80%	69%	91%
≥200 ćelija/mm ³	91%	94%	92%	82%	86%	83%
RNK HIV-1 <20 kopija/ml	85%	87%	87%	78%	82%	79%

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

a Vremenski okvir 48. nedelje bio je između 295. dana i 378. dana (uključujući te dane).

b Vremenski okvir 144. nedelje bio je između 967. dana i 1050. dana (uključujući te dane).

c Objedinjeno iz studije GS-US-380-1489 (n = 314) i studije GS-US-380-1490 (n = 320).

d Studija GS-US-380-1489.

e Studija GS-US-380-1490.

f Obuhvata pacijente koji su imali ≥50 kopija/ml u vremenskom okviru 48. ili 144. nedelje; pacijente koji su ranije prekinuli terapiju zbog nedostatka ili prestanka efikasnosti (n = 0); pacijente koji su prekinuli terapiju iz razloga koji ne uključuju neželjene događaje (engl. *adverse event*, AE), smrt ili nedostatak ili gubitak efikasnosti (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. nedelji) i koji su u vreme prekida imali vrednost virusa ≥50 kopija/ml.

g Obuhvata pacijente koji su prekinuli terapiju zbog neželjenih događaja ili smrti u bilo kom trenutku od 1. dana i u celom vremenskom okviru ako je to rezultiralo bez virusoloških podataka o terapiji tokom navedenog vremenskog okvira.

h Obuhvata pacijente koji su prekinuli terapiju iz razloga koji nisu neželjeni događaj, smrt ili nedostatak ili gubitak efikasnosti, npr. povukli su pristanak, prekinuto je praćenje, itd.

Kombinacija B/F/TAF nije bila inferiorna u dostizanju RNK HIV-1 <50 kopija/ml i u 48. i 144. nedelji u poređenju sa kombinacijom abakavir/dolutegravir/lamivudin, odnosno sa terapijom dolutegravirom + emtricitabinom/tenofoviralfenamidom. Ishodi terapije između terapijskih grupa bili su slični za sve podgrupe prema starosti, polu, rasi, osnovnom virusnom opterećenju, odnosno broju CD4+ ćelija i regijama.

U studijama GS-US-380-1489 i GS-US-380-1490, srednje povećanje u odnosu na osnovnu vrednost u broju CD4+ ćelija u 144. nedelji bilo je 288, 317 i 289 ćelija/mm³ u objedinjenim B/F/TAF, abakavir/dolutegravir/lamivudin, odnosno dolutegravir + emtricitabin/tenofoviralfenamid grupama.

U opcionalnoj 96-nedeljnoj fazi otvorenog produžetka studija GS-US-380-1489 i GS-US-380-1490, postignute su i održavale su se visoke stope virusološke supresije.

Virusološki suprimirani pacijenti inficirani virusom HIV-1

U studiji GS-US-380-1844, efikasnost i bezbednost prevođenja sa režima dolutegravir + abakavir/lamivudin ili abakavir/dolutegravir/lamivudin na kombinaciju B/F/TAF procenjivani su u randomizovanoj, dvostruko slepoj studiji na virusološki suprimiranim (RNK HIV-1 <50 kopija/ml) odraslim osobama inficiranim virusom HIV-1 (n = 563). Pacijenti su morali prethodno da budu stabilno suprimirani (RNK HIV-1 <50 kopija/ml) na svom osnovnom režimu najmanje 3 meseca pre uključivanja u studiju. Pacijenti su bili randomizovani u odnosu 1:1 na one koji su prevedeni na kombinaciju B/F/TAF na početku (n = 282) ili su ostali na svom osnovnom antiretrovirusnom režimu (n = 281). Pacijenti su prosečno bili stari 45 godina (opseg 20–71); 89% njih su bili muškarci, 73% bele rase, a 22% crne rase. Sedamnaest procenata (17%) pacijenata identifikovali su kao Hispanoamerikanci/Latinoamerikanci. Rasprostranjenost različitih podtipova virusa HIV-1 bila je uporediva između terapijskih grupa, sa podtipom B predominantnim u obe grupe; 5% je pripadalo podtipovima koji nisu bili podtip B. Srednji početni broj CD4+ ćelija bio je 723 ćelije/mm³ (opseg 124–2444).

U studiji GS-US-380-1878, efikasnost i bezbednost prevođenja sa režima ili abakavir/lamivudin ili emtricitabin/tenofoviridisoprosil-fumarat (200/300 mg) plus atazanavir ili darunavir (pojačano ili kobocistatom ili ritonaviro) na kombinaciju B/F/TAF procenjivani su u randomizovanoj, otvorenoj studiji virusološki suprimiranih pacijenata inficiranih virusom HIV-1 (n = 577). Pacijenti su morali da budu stabilno suprimirani na svom osnovnom režimu najmanje 6 meseci i nisu smeli da budu ranije lečeni nijednim lekom iz grupe INSTI. Pacijenti su bili randomizovani u odnosu 1:1 na one koji su prevedeni na kombinaciju B/F/TAF (n = 290) ili su ostali na svom osnovnom antiretrovirusnom režimu (n = 287). Pacijenti su prosečno bili stari 46 godina (opseg 20–79), 83% njih su bili muškarci, 66% bele rase, a 26% crne rase. Devetnaest procenata (19%) pacijenata identifikovali su se kao Hispanoamerikanci/Latinoamerikanci. Srednji početni broj CD4+ ćelija bio je 663 ćelije/mm³ (opseg 62–2582). Prevalenca različitih podtipova bila je uporediva za sve tri terapijske grupe, sa podtipom B predominantnim u obe grupe; 11% je pripadalo podtipovima koji nisu bili podtip B. Pacijenti su bili stratifikovani prema ranijem režimu terapije. Na skriningu, 15% pacijenata je dobijalo kombinaciju abakavir/lamivudin plus atazanavir ili darunavir (pojačano ili kobocistatom ili ritonaviro), a 85% pacijenata je dobijalo kombinaciju emtricitabin/tenofoviridisoprosil-fumarat plus atazanavir ili darunavir (pojačano ili kobocistatom ili ritonaviro).

Ishodi terapije u studijama GS-US-380-1844 i GS-US-380-1878 u 48. nedelji predstavljani su u tabeli 4.

Tabela 4: Virusološki ishodi studija GS-US-380-1844 i GS-US-380-1878 u 48. nedelji^a

	Studija GS-US-380-1844		Studija GS-US-380-1878	
	B/F/TAF (n = 282)	ABC/DTG/3TC (n = 281)	B/F/TAF (n = 290)	Osnovni režim baziran na ATV-u ili DRV-u (n = 287)
RNK HIV-1 <50 kopija/ml	94%	95%	92%	89%
Razlika u terapiji (95% CI)	-1,4% (-5,5% do 2,6%)		3,2% (-1,6% do 8,2%)	
RNK HIV-1 ≥50 kopija/ml^b	1%	<1%	2%	2%
Razlika u terapiji (95% CI)	0,7% (-1,0% do 2,8%)		0,0% (-2,5% do 2,5%)	
Bez virusoloških podataka u vremenskom okviru 48. nedelje	5%	5%	6%	9%
Prekid ispitivanja leka zbog neželjenih događaja ili smrti i poslednja dostupna RNK HIV-1 <50 kopija/ml	2%	1%	1%	1%
Prekid ispitivanja leka iz ostalih razloga i poslednja dostupna RNK HIV-1 <50 kopija/ml ^c	2%	3%	3%	7%
Podaci iz vremenskog opsega ispitivanja nedostaju, ali nema prekida primene ispitivanog leka	2%	1%	2%	2%

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

a Vremenski okvir 48. nedelje bio je između 295. dana i 378. dana (uključujući te dane).

b Obuhvata pacijente koji su imali ≥50 kopija/ml u vremenskom okviru 48. nedelje; pacijente koji su ranije prekinuli terapiju zbog nedostatka ili prestanka efikasnosti; pacijente koji su prekinuli terapiju iz razloga koji nisu nedostatak ili prestanak efikasnosti i koji su u trenutku prekida imali vrednost virusa ≥50 kopija/ml.

c Obuhvata pacijente koji su prekinuli terapiju iz razloga koji nisu neželjeni događaj, smrt ili nedostatak ili gubitak efikasnosti, npr. povukli su pristanak, prekinuto je praćenje, itd.

Kombinacija B/F/TAF nije bila inferiorna u odnosu na kontrolni režim u obe studije. Ishodi lečenja između terapijskih grupa bili su slični za sve podgrupe prema starosti, polu, rasi i regiji.

U studiji GS-US-380-1844, srednja promena u odnosu na početnu vrednost u broju CD4+ ćelija u 48. nedelji bila je -31 ćelija/mm³ kod pacijenata koji su prevedeni na B/F/TAF i 4 ćelije/mm³ kod pacijenata koji su ostali na režimu abakavir/dolutegravir/lamivudin. U studiji GS-US-380-1878, srednja promena u odnosu na početnu vrednost u broju CD4+ ćelija u 48. nedelji bila je 25 ćelija/mm³ kod pacijenata koji su prevedeni na B/F/TAF i 0 ćelija/mm³ kod pacijenata koji su ostali na svom osnovnom režimu.

Pacijenti istovremeno inficirani virusom HIV i HBV

Broj pacijenata istovremeno inficiranih HIV-om i HBV-om lečenih kombinacijom B/F/TAF je ograničen. U studiji GS-US-380-1490, 8 pacijenata sa istovremenom infekcijom HIV/HBV na početku studije randomizovano je u grupu koja je dobijala B/F/TAF. U 48. nedelji, 7 pacijenata je bilo HBV suprimirano (DNK HBV <29 IJ/ml) i imalo je RNK HIV-1 <50 kopija/ml. Jedan pacijent nije imao podatke za DNK HBV u 48. nedelji. U 144. nedelji, 5 pacijenata je bilo HBV suprimirano i imalo je RNK HIV-1 <50 kopija/ml. Troje pacijenata nije imalo podatke o DNK HBV u 144. nedelji (1 izgubljen za praćenje od 48. nedelje, 1 izgubljen za praćenje nakon 72. nedelje, a 1 izgubljen za praćenje nakon 120. nedelje).

U studiji GS-US-380-1878, u 48. nedelji, 100% (8/8) pacijenata sa istovremenom HIV/HBV infekcijom na početku studije u grupi B/F/TAF zadržalo je DNK HBV <29 IJ/ml (nedostaje = isključena analiza) i RNK HIV <50 kopija/ml.

Trudnoća

U studiji GS-US-380-5310 su procenjivani farmakokinetika, efikasnost i bezbednost B/F/TAF primenjivanog jednom dnevno, u otvorenom kliničkom ispitivanju kod virusološki suprimiranih odraslih trudnica sa virusom HIV-1 od drugog ili trećeg trimestra do posle porođaja (n = 33). Sve 32 odrasle učesnice koje su dovršile ispitivanje održale su supresiju virusa tokom trudnoće, prilikom porođaja i tokom 18 nedelja posle porođaja. Medijana (Q1, Q3) broja CD4+ ćelija na početku studije bila je 558 (409, 720) ćelija/mikrolitar, a medijana (Q1, Q3) promene broja CD4+ ćelija od početka studije do 12. nedelje posle porođaja bila je 159 (27, 296) ćelija/mikrolitar. Svih 29 novorođenčadi koja su učestvovala imala su negativne rezultate, odnosno prisustvo virusa HIV 1 nije se moglo otkriti PCR testom prilikom rođenja i/ili od 4. do 8. nedelje starosti.

Pedijatrijska populacija

U ispitivanju GS-US-380-1474 procenjivane su farmakokinetika, bezbednost i efikasnost B/F/TAF kod virusološki suprimirane dece i adolescenata s HIV-om uzrasta od 12 do < 18 godina (≥ 35 kg) (n = 50), uzrasta od 6 do < 12 godina (≥ 25 kg) (n = 50) i uzrasta od ≥ 2 godine (≥ 14 do < 25 kg) (n = 22).

Kohorta 1: virusološki suprimirani adolescenti (n = 50; od 12 do < 18 godina; ≥ 35 kg)

Srednja vrednost uzrasta pacijenata u kohorti 1 iznosila je 14 godina (opseg: od 12 do 17), a srednja vrednost telesne mase na početku ispitivanja iznosila je 51,7 kg (opseg: od 35 do 123), 64% ispitanika bilo je ženskog pola, 27% bili su Azijci, a 65% crne rase. Na početku ispitivanja, medijana broja ćelija CD4+ iznosila je 750 ćelija/mm³ (opseg: od 337 do 1207), dok je medijana procenta CD4+ iznosila 33% (opseg: od 19% do 45%).

Nakon prelaska na B/F/TAF, 98% (49/50) pacijenata u kohorti 1 i dalje je bilo suprimirano (HIV-1 RNK < 50 kopija/ml) u 48. nedelji. Srednja vrednost promene u odnosu na početni broj ćelija CD4+ iznosila je u 48. nedelji -22 ćelije/mm³. Dva ispitanika od njih 50 ispunila su kriterijume za uključivanje u populaciju za analizu rezistencije do 48. nedelje. Do 48. nedelje nije zabeležena rezistencija na B/F/TAF nastala tokom terapije.

Kohorta 2: virusološki suprimirana deca (n = 50; od 6 do < 12 godina; ≥ 25 kg)

Srednja vrednost uzrasta pacijenata u kohorti 2 iznosila je 10 godina (opseg: od 6 do 11), a srednja vrednost telesne mase na početku ispitivanja iznosila je 31,9 kg (opseg: od 25 do 69), 54% ispitanika bilo je ženskog pola, 22% bili su Azijci, a 72% crne rase. Na početku ispitivanja, medijana broja ćelija CD4+ iznosila je 898 ćelija/mm³ (opseg: od 390 do 1991), dok je medijana procenta CD4+ iznosila 37% (opseg: od 19% do 53%).

Nakon prelaska na B/F/TAF, 98% (49/50) pacijenata u kohorti 2 i dalje je bilo suprimirano (HIV-1 RNK < 50 kopija/ml) u 48. nedelji. Srednja vrednost promene u odnosu na početni broj ćelija CD4+ iznosila je u 48. nedelji -40 ćelija/mm³. Nijedan pacijent nije ispunio uslove za analizu rezistencije do 48. nedelje.

Kohorta 3: virusološki suprimirana deca (n = 22; ≥ 2 godine; ≥ 14 kg do < 25 kg)

Srednja vrednost uzrasta pacijenata u kohorti 3 iznosila je 5 godina (opseg: od 3 do 9), a srednja vrednost telesne mase na početku ispitivanja iznosila je 18,8 kg (opseg: od 14 do 24), 50% ispitanika bilo je ženskog

pola, 23% bili su Azijci, a 73% crne rase. Na početku ispitivanja, medijana broja ćelija CD4+ iznosila je 962 ćelije/mm³ (opseg: od 365 do 1986), dok je medijana procenta CD4+ iznosila 32% (opseg: od 24% do 46%).

Nakon prelaska na B/F/TAF, 91% (20/22) pacijenata u kohorti 3 i dalje je bilo suprimirano (HIV-1 RNK < 50 kopija/ml) u 24. nedelji. Srednja vrednost promene u odnosu na početni broj ćelija CD4+ iznosila je u 24. nedelji -126 ćelija/mm³, dok je srednja vrednost promene u odnosu na početni procenat ćelija CD4+ u 24. nedelji iznosila 0,2% (opseg: od -7,7% do 7,5%). Nijedan pacijent nije ispunio uslove za analizu rezistencije do 24. nedelje.

Evropska agencija za lekove je odložila obavezu dostavljanja rezultata studija sa lekom Biktarvy u jednoj ili više podgrupa pedijatrijske populacije u lečenju infekcije humanim virusom HIV-1 (videti odeljak 4.2 za informacije o primeni u pedijatrijskoj populaciji).

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Biktegravir se resorbuje nakon oralne upotrebe sa maksimalnim koncentracijama u plazmi koje se javljaju 2,0–4,0 sata nakon primene B/F/TAF. U zavisnosti od uzimanja obroka, primena kombinacije B/F/TAF sa ili umereno masnim (~600 kcal, 27% masti) ili veoma masnim obrokom (~800 kcal, 50% masti) dovela je do povećanja AUC biktegravira (24%). Ova umerena promena se ne smatra klinički značajnom, i kombinacija B/F/TAF se može davati uz hranu ili nezavisno od nje.

Nakon oralne upotrebe kombinacije B/F/TAF uz hranu ili nezavisno od nje kod odraslih inficiranih virusom HIV-1, srednje vrednosti farmakokinetičkih parametara (CV%) za višestruke doze biktegravira bile su $C_{max} = 6,15$ mikrogram/ml (22,9%), $AUC_{tau} = 102$ mikrogram•h/ml (26,9%) i $C_{trough} = 2,61$ mikrogram/ml (35,2%).

Emtricitabin se brzo i u velikom obimu resorbuje nakon oralnog uzimanja sa maksimalnim koncentracijama u plazmi koje se javljaju 1,5–2,0 sata nakon primene kombinacije B/F/TAF. Srednja apsolutna bioraspoloživost emtricitabina iz tvrdih kapsula od 200 mg bila je 93%. Nije bilo uticaja na sistemsku izloženost emtricitabinu kada je emtricitabin uziman sa hranom, a kombinacija B/F/TAF se može uzimati uz hranu ili nezavisno od nje.

Nakon oralne upotrebe kombinacije B/F/TAF uz hranu ili nezavisno od nje kod odraslih osoba inficiranih virusom HIV-1, srednje vrednosti farmakokinetičkih parametara (CV%) za višestruke doze emtricitabina bile su $C_{max} = 2,13$ mikrogram/ml (34,7%), $AUC_{tau} = 12,3$ mikrogram•h/ml (29,2%) i $C_{trough} = 0,096$ mikrogram/ml (37,4%).

Tenofoviralfenamid se brzo resorbuje nakon oralnog uzimanja sa maksimalnim koncentracijama u plazmi koje se javljaju 0,5–2,0 sata nakon primene kombinacije B/F/TAF. U zavisnosti od uzimanja obroka, primena tenofoviralfenamida sa umereno masnim obrokom (~600 kcal, 27% masti) i veoma masnim obrokom (~800 kcal, 50% masti) dovela je do povećanja parametra AUC_{last} za 48%, odnosno 63%. Te umerene promene se ne smatraju klinički značajnima i kombinacija B/F/TAF se može davati uz hranu ili nezavisno od nje.

Nakon oralne upotrebe B/F/TAF uz hranu ili nezavisno od nje kod odraslih osoba inficiranih virusom HIV-1, srednje vrednosti farmakokinetičkih parametara (CV%) za višestruke doze tenofoviralfenamida bile su $C_{max} = 0,121$ mikrogram/ml (15,4%) i $AUC_{tau} = 0,142$ mikrogram•h/ml (17,3%).

Distribucija

Vezivanje biktegravira za proteine u humanoј plazmi u *in vitro* uslovima bilo je >99% (slobodna frakcija ~0,25%). Odnos koncentracije biktegravira u humanoј krvi i plazmi u *in vitro* uslovima bio je 0,64.

Vezivanje emtricitabina za proteine u humanoj plazmi u *in vitro* uslovima bilo je <4% i nezavisno od koncentracije izvan opsega od 0,02 mikrogram/ml do 200 mikrogram/ml. Kod maksimalne koncentracije u plazmi, srednji odnos koncentracije emtricitabina u plazmi i krvi bio je ~1,0, a srednji odnos koncentracije emtricitabina u spermi i plazmi bio je ~4,0.

Vezivanje tenofovira za proteine u humanoj plazmi u *in vitro uslovima* bilo je <0,7% i nezavisno od koncentracije izvan opsega od 0,01 mikrogram/ml –25 mikrogram/ml. *Ex vivo* vezivanje tenofoviralafenamida za proteine u humanoj plazmi u uzorcima prikupljenim tokom kliničkih studija bilo je približno 80%.

Biotransformacija

Metabolizam je glavni put klirensa biktegravira kod ljudi. *In vitro* studije fenotipizacije pokazale su da biktegravir primarno metabolišu CYP3A i UGT1A1. Nakon oralne upotrebe jedne doze [¹⁴C]-biktegravira, ~60% doze iz fecesa sadržalo je nepromenjeno osnovno jedinjenje leka, desfluoro-hidroksi-BIC-cistein-konjugat i druge manje oksidativne metabolite. Trideset pet procenata doze izlučeno je preko urina i sastojalo se u najvećoj meri od glukuronida biktegravira i drugih manjih oksidativnih metabolita i njihovih konjugata faze II. Bubrežni klirens nepromenjenog osnovnog jedinjenja leka bio je minimalan.

Nakon primene [¹⁴C]-emtricitabina, kompletna doza emtricitabina izlučena je preko urina (~86%) i fecesa (~14%). Trinaest procenata doze izlučeno je preko urina kao tri putativna metabolita. Biotransformacija emtricitabina obuhvata oksidaciju komponente tiol čime se grade 3'-sulfoksid diastereomeri (~9% doze) i konjugaciju sa glukuronskom kiselinom čime se gradi 2'-O-glukuronid (~4% doze). Nisu identifikovani nikakvi drugi metaboliti.

Metabolizam je glavni put eliminacije za tenofoviralafenamid kod ljudi, metaboliše se >80% oralne doze. *In vitro* studije su pokazale da katepsin A metaboliše tenofoviralafenamid u tenofovir (glavni metabolit) u PBMC-ovima (uključujući limfocite i druge ciljane ćelije HIV-a) i makrofagama, a karboksilesteraza-1 u hepatocitima. *In vivo*, tenofoviralafenamid se hidrolizuje unutar ćelija i gradi tenofovir (glavni metabolit), koji se fosforiliše u aktivan metabolit, tenofovir-difosfat. U kliničkim studijama sa ljudima, 25 mg oralne doze tenofoviralafenamida dovelo je do koncentracija tenofovira-difosfata >4 puta veće u PBMC-ima i >90% manje koncentracije tenofovira u plazmi u poređenju sa oralnom dozom od 245 mg tenofovirdisoproksila.

Eliminacija

Biktegravir se primarno eliminiše metabolizmom u jetri. Bubrežna ekskrecija nepromenjenog biktegravira je zanemarljiv put izlučivanja (~1% doze). Poluvreme eliminacije biktegravira u plazmi bilo je 17,3 sati.

Emtricitabin se primarno izlučuje preko bubrega i glomerularnom filtracijom i aktivnom tubularnom sekrecijom. Poluvreme eliminacije emtricitabina u plazmi bilo je približno 10 sati.

Tenofoviralafenamid se eliminiše nakon metabolizma tenofovira. Tenofoviralafenamid i tenofovir imaju medijanu poluvremena eliminacije u plazmi od 0,51, odnosno 32,37 sati. Tenofovir se eliminiše preko bubrega i glomerularnom filtracijom i aktivnom tubularnom sekrecijom. Bubrežna ekskrecija nerazgrađenog tenofoviralafenamida je zanemarljiv put eliminacije, sa manje od 1% doze koja se eliminiše preko urina.

Linearnost

Farmakokinetika višestrukih doza biktegravira proporcionalna je dozi u rasponu doza od 25 mg do 100 mg. Farmakokinetika višestrukih doza emtricitabina proporcionalna je dozi u rasponu doza od 25 mg do 200 mg. Izloženost tenofoviralafenamidu proporcionalna je dozi u rasponu doza od 8 mg do 125 mg.

Ostale posebne populacije

Oštećenje funkcije jetre

Nisu uočene klinički značajne promene u farmakokinetici biktegravira kod ispitanika sa umerenim oštećenjem funkcije jetre. Farmakokinetika emtricitabina nije proučavana kod ispitanika sa oštećenjem funkcije jetre; međutim, emtricitabin se ne metaboliše u značajnoj meri putem enzima jetre, pa bi uticaj na oštećenje funkcije jetre trebalo da bude ograničen. Klinički značajne promene u farmakokinetici tenofoviralaftenamida ili njegovog metabolita tenofovira nisu uočene kod pacijenata sa blagim, umerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre.

Oštećenje funkcije bubrega

Teško oštećenje funkcije bubrega (procenjeni klirens kreatinina ≥ 15 i < 30 ml/min)

Nisu uočene klinički značajne razlike u farmakokinetici biktegravira, tenofoviralaftenamida ili tenofovira između zdravih ispitanika i ispitanika sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (procenjen CrCl ≥ 15 ml/min i < 30 ml/min) u studijama faze I. U zasebnoj studiji faze I samo emtricitabina, srednja vrednost sistemske izloženosti emtricitabinu bila je veća kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (CrCl < 30 ml/min) (33,7 mikrogram•h/ml) nego kod ispitanika sa očuvanom funkcijom bubrega (11,8 mikrogram•h/ml). Bezbednost leka Biktarvy nije ustanovljena kod ispitanika sa procenjenim klirensom kreatinina ≥ 15 ml/min i < 30 ml/min.

Završni stadijum bolesti bubrega (procenjeni klirens kreatinina < 15 ml/min)

Izloženosti emtricitabinu i tenofoviru kod 12 pacijenata sa završnim stadijumom bolesti bubrega (procenjeni CrCl < 15 ml/min) na hroničnoj hemodijalizi koji su primali emtricitabin + tenofoviralaftenamid u kombinaciji sa elvitegravinom + kobicistatom kao kombinovanu tabletu fiksne doze u studiji GS-US-292-1825 bile su značajno veće nego kod pacijenata sa očuvanom funkcijom bubrega. Nisu uočene klinički značajne razlike u farmakokinetici tenofoviralaftenamida kod pacijenata sa završnim stadijumom bolesti bubrega na hroničnoj hemodijalizi u poređenju sa onima sa očuvanom funkcijom bubrega. U fazi produžetka studije GS-US-292-1825, uočen je manji C_{trough} biktegravira kod pacijenata sa završnim stadijumom bolesti bubrega koji su primali lek Biktarvy u poređenju sa pacijentima sa očuvanom funkcijom bubrega, ali ta razlika se nije smatrala klinički značajnom. Nisu uočene dodatne neželjene reakcije kod pacijenata sa završnim stadijumom bolesti bubrega na hroničnoj hemodijalizi u ovoj studiji (videti odeljak 4.8).

Ne postoje farmakokinetički podaci za biktegravir, emtricitabin ili tenofoviralaftenamid kod pacijenata sa završnim stadijumom bolesti bubrega (procenjeni CrCl < 15 ml/min) koji nisu na hroničnoj hemodijalizi. Bezbednost leka Biktarvy nije utvrđena kod tih pacijenata.

Starost, pol i rasa

Farmakokinetika biktegravira, emtricitabina i tenofovira nisu potpuno procenjene kod starijih osoba (≥ 65 godina starosti). Analize populacije na osnovu objedinjenih farmakokinetičkih podataka iz studija na odraslim ispitanicima nisu utvrdile nikakve klinički značajne razlike vezane za starost, pol ili rasu pri izlaganju biktegraviru, emtricitabinu ili tenofoviralaftenamidu.

Pedijatrijska populacija

Srednja vrednost C_{max} za biktegravir i izloženosti emtricitabinu i tenofoviralaftenamidu (AUC i/ili C_{max}), postignute kod 50-oro dece uzrasta od 6 do < 12 godina (≥ 25 kg) koja su primala dozu B/F/TAF-a od 50 mg/200 mg/25 mg, kao i kod 22 deteta uzrasta ≥ 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 kod odraslih. Izloženosti biktegraviru, emtricitabinu, tenofoviralaftenamidu i tenofoviru kod dece, adolescenata i odraslih prikazane su u tabeli 5.

Tabela 5: Izloženosti biktegraviru, emtricitabinu, tenofoviralfenamidu i tenofoviru kod dece, adolescenata i odraslih

	Deca uzrasta od ≥ 2 godine ≥ 14 do < 25 kg ^a	Deca uzrasta od 6 do < 12 godina ≥ 25 kg ^a	Adolescenti uzrasta 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 primenljivo; %CV = procenat koeficijenta varijacije

Podaci su prikazani kao srednja vrednost (%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 populacioni 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

Trudnoća

Izloženosti biktegraviru, emtricitabinu i tenofoviralfenamidu u plazmi bile su manje tokom trudnoće u odnosu na period posle porođaja, dok su izloženosti tokom postporođajnog perioda bile u načelu veće nego kod odraslih pacijentkinja koje nisu trudne (Tabela 6). Izloženosti između drugog i trećeg trimestra trudnoće su bile uglavnom slične; izloženosti su uglavnom bile slične i između 6. i 12. nedelje posle porođaja. Na osnovu odnosa između izloženosti i odgovora za biktegravir, emtricitabin i tenofoviralfenamid, promene u izloženosti tokom trudnoće ne smatraju se klinički značajnim; međutim, preporučuje se specifično prilagođavanje doze kod istovremene primene oralnih lekova ili dodataka ishrani koji sadrže polivalentne katjone kod trudnih pacijentkinja (videti odeljak 4.5).

Tabela 6: Farmakokinetički parametri za biktegravir, emtricitabin i tenofoviralfenamid u stanju dinamičke ravnoteže kod virusološki suprimiranih trudnica sa HIV infekcijom u trećem trimestru i 12. nedelji posle porođaja u odnosu na ranije podatke za odrasle osobe zaražene virusom HIV-1 koje nisu bile trudne

Srednja vrednost parametra (%CV)	Treći trimestar (N=30)	12. nedelja posle porođaja (N=32)	Odrasle osobe sa virusom HIV-1 koje nisu trudne
Biktegravir			
C _{max} (mikrogram po ml)	5,37 (25,9)	11,0 (24,9)	6,15 (22,9) ^b
AUC _{tau} (mikrogram•h po ml)	60,2 (29,1)	148 (28,5)	102 (26,9) ^b
Nevezani AUC _{tau} ^a (mikrogram•h po ml)	0,219 (33,9)	0,374 (32,2)	NP
C _{trough} (mikrogram po ml)	1,07 (41,7)	3,64 (34,1)	2,61 (35,2) ^b
Emtricitabin			
C _{max} (mikrogram po ml)	2,59 (26,5)	3,36 (26,9)	2,13 (34,7) ^c
AUC _{tau} (mikrogram•h po ml)	10,4 (20,3)	15,3 (21,9)	12,3 (29,2) ^c
C _{trough} (mikrogram po ml)	0,05 (27,2)	0,08 (33,7)	0,096 (37,4) ^c
Tenofoviralfenamid			
C _{max} (mikrogram po ml)	0,27 (42,1)	0,49 (52,5)	0,121 (15,4) ^d
AUC _{tau} (mikrogram•h po ml)	0,21 (45,0)	0,30 (31,8)	0,142 (17,3) ^d
Nevezani AUC _{tau} ^a (mikrogram•h po ml)	0,016 (28,4)	0,017 (23,4)	NP

CV = koeficijent varijacije (engl. *Coefficient of Variation*); NP = Nema podataka

a Izračunato korekcijom individualnih procena za AUC_{tau} za % nevezane frakcije.

b Iz populacione farmakokinetičke analize u ispitivanjima 1489, 1490, 1844 i 1878; N = 1193.

c Iz intenzivne farmakokinetičke analize u ispitivanjima 1489, 1490, 1844 i 1878; N = 77.

d Iz populacione farmakokinetičke analize u ispitivanjima 1489 i 1490; N = 486.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Biktegravir nije bio mutagen ili klastogen u konvencionalnim ispitivanjima genotoksičnosti.

Biktegravir nije pokazao karcinogeno dejstvo u 6-mesečnoj studiji na rasH2 transgenskim miševima (pri dozama do 100 mg/kg/dan za mužjake i 300 mg/kg/dan za ženke, što je dovelo do izloženosti približno 15 i 23 puta većih kod mužjaka, odnosno kod ženki, od izloženosti kod ljudi pri preporučenoj dozi za ljude) ni u 2-godišnjoj studiji na pacovima (pri dozama do 300 mg/kg/dan, što je dovelo do izloženosti približno 31 put većih od izloženosti kod ljudi).

Ispitivanja biktegravira kod majmuna pokazala su da je jetra primarni ciljni organ toksičnosti. Hepatobilijarna toksičnost je opisana u studiji koja je trajala 39 nedelja sa doziranjem od 1000 mg/kg/dan, što je dovelo do izloženosti približno 16 puta većih od izloženosti kod ljudi pri preporučenoj dozi za ljude i bila je delimično reverzibilna nakon 4-nedeljnog perioda oporavka.

Ispitivanja biktegravira na životinjama nisu pokazala znake teratogenosti ili uticaj na reproduktivnu funkciju. Kod mladunaca ženki pacova i junića tretiranih biktegravirom tokom graviditeta nije bilo toksikološki značajnih dejstava na krajnje faze razvoja.

Neklinički podaci o emtricitabinu ne ukazuju na poseban rizik za ljude na osnovu konvencionalnih studija bezbednosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, karcinogenog potencijala, reproduktivne i razvojne toksičnosti. Emtricitabin pokazuje slab karcinogeni potencijal kod miševa i pacova.

Neklinička ispitivanja tenofoviralfenamida kod pacova i pasa pokazala su da su kosti i bubrezi primarni ciljni organi toksičnosti. Toksičnost za kosti uočena je kao smanjena mineralna gustina kostiju kod pacova i pasa pri izloženosti tenofovirusu koje je najmanje 43 puta veće od očekivanih izloženosti nakon primene kombinacije B/F/TAF. Minimalna infiltracija histiocita bila je prisutna u oku pasa kod izloženosti tenofoviralfenamidom i tenofovirusu koje je bilo približno 14, odnosno 43 puta veće od očekivanih izloženosti nakon primene kombinacije B/F/TAF.

Tenofoviralfenamid nije pokazao mutagenost ili klastogenost u konvencionalnim ispitivanjima genotoksičnosti.

S obzirom na to da je izloženost tenofovirusu kod pacova i miševa manja nakon primene tenofoviralfenamida u poređenju sa tenofovidizoproksilom, ispitivanja karcinogenosti i perinatalna i postnatalna ispitivanja sprovedena su samo sa tenofovidizoproksilom. Nije otkriven poseban rizik za ljude na bazi konvencionalnih studija karcinogenog potencijala i toksičnosti za reprodukciju i razvoj. Ispitivanja reproduktivne toksičnosti kod pacova i kunića nisu pokazala dejstva na parenje, plodnost, graviditet ili fetalne parametre. Međutim, tenofovidizoproksil je smanjio indeks sposobnosti za život i masu mladunaca u studiji perinatalne i postnatalne toksičnosti pri dozama koje su toksične za majku.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete

Celuloza, mikrokristalna (E460)

Kroskarmeloza-natrijum (E468)

Magnezijum-stearat (E470b)

Film obloga tablete

Opadry II Brown 85F165072 sastava:

Polivinilalkohol (E203)

Titan-dioksid (E171)

Polietilenglikol (E1521)

Talk (E553b)

Gvožđe (III)-oksid, crveni (E172)

Gvožđe (III)-oksid, crni (E172)

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenjivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u originalnom pakovanju, radi zaštite od vlage. Čuvati bocu dobro zatvorenu. Ne koristite ako je zaštitna folija na otvoru boce oštećena ili nedostaje.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Bela boca sa 30 film tableta od polietilena velike gustine (HDPE) sa polipropilenskim sigurnosnim zatvaračem za decu sa kontinuiranim navojem, otvora prekrivenog zaštitnom aluminijumskom folijom koja se aktivira indukcijom. Boca sadrži sredstvo za sušenje od silika gela i poliestarsku vatu. Kartonska kutija koja sadrži 1 bocu sa 30 film tableta.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

MEDICOPHARMACIA DOO BEOGRAD
Partizanske avijacije 4
Beograd - Novi Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole: 001810620 2025

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 07.10.2020.
Datum poslednje obnove dozvole: 26.03.2026.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Mart 2026.