

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg potahované tablety
Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje bicitgravirum natricum v množství odpovídajícím bicitgravirum 30 mg, emtricitabinum 120 mg a tenofoviri alafenamidi fumaras v množství odpovídajícím tenofovirem alafenamidum 15 mg.

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje bicitgravirum natricum v množství odpovídajícím bicitgravirum 50 mg, emtricitabinum 200 mg a tenofoviri alafenamidi fumaras v množství odpovídajícím tenofovirem alafenamidum 25 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg potahované tablety

Růžová potahovaná tableta ve tvaru tobolky, na jedné straně tablety vyraženo „BVY“ a na druhé straně tablety je dělicí rýha. Velikost tablety je přibližně 14 mm × 6 mm. Dělicí rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, nikoliv její rozdělení na stejné dávky.

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg potahované tablety

Fialovohnědá potahovaná tableta ve tvaru tobolky, na jedné straně tablety vyraženo „GSI“ a na druhé straně tablety číslo „9883“. Velikost tablety je přibližně 15 mm × 8 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Biktarvy je indikován k léčbě infekce virem lidské imunodeficiency typu 1 (HIV-1) u dospělých a pediatrických pacientů ve věku od 2 let a o tělesné hmotnosti minimálně 14 kg bez prokázané současné či předchozí virové rezistence na skupinu inhibitorů integrázy, emtricitabin nebo tenofovir (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Terapii má zahájit lékař, který má zkušenosti s léčbou infekce HIV.

Dávkování

Dospělí a pediatričtí pacienti s tělesnou hmotností minimálně 25 kg
Užívá se jedna tableta o síle 50 mg/200 mg/25 mg jednou denně.

Pediatričtí pacienti ve věku od 2 let a s tělesnou hmotností minimálně 14 kg a maximálně 25 kg
Užívá se jedna tableta o síle 30 mg/120 mg/15 mg jednou denně.

Vynechané dávky

Jestliže pacient vynechá dávku přípravku Biktarvy a uplynulo méně než 18 hodin od doby, kdy je přípravek obvykle užíván, má co nejdříve užít přípravek Biktarvy a vrátit se k normálnímu dávkovacímu režimu. Jestliže pacient vynechá dávku přípravku Biktarvy a uplynulo více než 18 hodin od doby, kdy je přípravek obvykle užíván, pacient nemá užít vynechanou dávku, ale jednoduše se vrátit k obvyklému dávkovacímu režimu.

Jestliže pacient zvrací do 1 hodiny po užití přípravku Biktarvy, má užít další tabletu. Jestliže pacient zvrací více než 1 hodinu po užití přípravku Biktarvy, nemusí užít další dávku přípravku Biktarvy až do další pravidelné naplánované dávky.

Zvláštní populace

Starší pacienti

U pacientů ve věku ≥ 65 let není nutná úprava dávkování přípravku Biktarvy (viz body 4.8 a 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s tělesnou hmotností ≥ 35 kg s odhadovanou clearance kreatininu (CrCl) ≥ 30 ml/min není nutná úprava dávkování přípravku Biktarvy.

U dospělých pacientů v terminálním stadiu onemocnění ledvin (odhadovaná clearance kreatininu < 15 ml/min), kteří jsou léčeni chronickou hemodialýzou, není nutná úprava dávkování přípravku Biktarvy. Obecně je však vhodné se podávání přípravku Biktarvy vyhnout a přípravek Biktarvy má být u těchto pacientů použit, pouze pokud se předpokládá, že potenciální přínosy převáží nad potenciálními riziky (viz body 4.4 a 5.2). Ve dnech, kdy je pacient léčen hemodialýzou, se má přípravek Biktarvy podávat po dokončení léčby hemodialýzou.

Podávání přípravku Biktarvy se nemá zahajovat u pacientů s odhadovanou clearance kreatininu ≥ 15 ml/min a < 30 ml/min nebo < 15 ml/min, kteří nejsou léčeni chronickou hemodialýzou, protože bezpečnost přípravku Biktarvy nebyla u těchto populací stanovena (viz bod 5.2).

U pacientů s tělesnou hmotností < 35 kg s poruchou funkce ledvin nebo u pediatrických pacientů mladších 18 let v terminálním stadiu onemocnění ledvin nejsou k dispozici žádné údaje ohledně doporučené dávky.

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou (třída A podle Child-Pugha) nebo středně těžkou (třída B podle Child-Pugha) poruchou funkce jater není nutná úprava dávkování přípravku Biktarvy. Přípravek Biktarvy nebyl u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třída C podle Child-Pugha) studován; z tohoto důvodu se používání přípravku Biktarvy nedoporučuje u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (viz body 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Biktarvy u dětí mladších 2 let nebo s tělesnou hmotností nižší než 14 kg nebyly dosud stanoveny. Nejsou k dispozici žádné údaje.

Způsob podání

Perorální podání

Přípravek Biktarvy lze užívat s jídlem nebo bez jídla (viz bod 5.2).

Vzhledem k hořké chuti se nedoporučuje potahované tablety rozkousat nebo rozdrtit. U pacientů, kteří nemohou spolknout tabletu vcelku, může být tableta rozdělena na dvě poloviny a ty užity jedna po druhé, čímž se zajistí, že bude ihned užita celá dávka.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Současné podávání s rifampicinem a třezalkou tečkovanou (*Hypericum perforatum*) (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pacienti souběžně infikovaní HIV a virem hepatitidy B nebo C

U pacientů s chronickou hepatitidou B nebo C, kteří užívají antiretrovirovou terapii, existuje zvýšené riziko vzniku závažných a potenciálně fatálních jaterních nežádoucích účinků.

Existují omezené údaje o bezpečnosti a účinnosti přípravku Biktarvy u pacientů současně infikovaných virem HIV-1 a virem hepatitidy C (HCV).

Přípravek Biktarvy obsahuje tenofovir-alafenamid, který působí proti viru hepatitidy B (HBV).

Přerušení léčby přípravkem Biktarvy může být u pacientů současně infikovaných HIV a HBV spojeno s těžkou akutní exacerbací hepatitidy. Pacienti souběžně infikovaní HIV a HBV, kteří přeruší léčbu přípravkem Biktarvy, mají být pozorně klinicky i laboratorně sledováni po dobu alespoň několika měsíců po ukončení léčby.

Onemocnění jater

Bezpečnost a účinnost přípravku Biktarvy u pacientů se závažnými poruchami jater nebyla stanovena.

U pacientů s preexistující dysfunkcí jater, včetně chronické aktivní hepatitidy, se při kombinované antiretrovirové terapii (*combination antiretroviral therapy*, CART) projevuje zvýšená četnost abnormalit funkce jater a tyto pacienty je třeba kontrolovat v souladu se standardní praxí. Prokáže-li se u těchto pacientů zhoršení jaterního onemocnění, musí být zváženo přerušení nebo vysazení léčby.

Tělesná hmotnost a metabolické parametry

V průběhu antiretrovirové léčby se může vyskytnout zvýšení tělesné hmotnosti a hladin lipidů a glukózy v krvi. Tyto změny mohou být částečně spojeny s kontrolou onemocnění a životním stylem. U lipidů existuje v některých případech důkaz účinku léčby, zatímco u přírůstku tělesné hmotnosti není významný průkaz spojení s žádnou konkrétní léčbou. Při monitorování lipidů a glukózy v krvi je třeba sledovat zavedené pokyny pro léčbu HIV. Poruchy lipidů je třeba léčit podle klinické potřeby.

Mitochondriální dysfunkce po expozici *in utero*

Nukleosidová a nukleotidová analoga mohou různým způsobem ovlivnit mitochondriální funkci, což je nejvýraznější u stavudinu, didanosinu a zidovudinu. Existují zprávy o mitochondriální dysfunkci u HIV negativních dětí, které byly vystaveny *in utero* a/nebo postnatálně působení analog nukleosidů; ty se hlavně týkaly léčby s režimy zahrnujícími zidovudin. Nejdůležitějšími hlášenými nežádoucími účinky jsou hematologické poruchy (anemie, neutropenie) a metabolické poruchy (hyperlaktátemie, hyperlipázemie). Tyto účinky byly často přechodné. Vzácně byly hlášeny i neurologické poruchy s pozdním nástupem (hypertonie, křeče, abnormální chování). V současné době není známo, zda jsou takové neurologické poruchy přechodné nebo trvalé. Tyto nálezy mají být zváženy u každého dítěte, které bylo *in utero* vystaveno působení analog nukleosidů nebo nukleotidů a které má závažné klinické

nálezů neznámé etiologie, zvláště neurologické. Tyto nálezy nemají vliv na současná národní doporučení užívat antiretrovirovou léčbu u těhotných žen, aby se zamezilo vertikálnímu přenosu HIV.

Syndrom imunitní reaktivace

Při zahájení CART se u pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní patogeny, která může způsobit závažné klinické stavy nebo zhoršení příznaků onemocnění. Takové reakce byly nejčastěji pozorovány během několika prvních týdnů či měsíců po zahájení léčby CART. Relevantní příklady zahrnují cytomegalovirovou retinitidu, generalizované a/nebo fokální mykobakteriální infekce a pneumonii způsobenou patogenem *Pneumocystis jirovecii*. Jakékoli příznaky zánětu mají být vyhodnoceny a v případě potřeby má být zahájena příslušná léčba.

Při imunitní reaktivaci byl také hlášen výskyt autoimunitních poruch (jako je Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida); hlášená doba do nástupu je však variabilnější a tyto případy mohou nastat mnoho měsíců po zahájení léčby.

Oportunní infekce

Pacienti mají být poučeni, že přípravek Biktarvy ani žádná jiná antiretrovirová léčba nevyлéčí infekci HIV a že se u nich stále mohou rozvinout oportunní infekce a jiné komplikace infekce HIV. Proto mají být pod klinickým dohledem lékařů, kteří mají zkušenosti s léčbou pacientů s nemocemi souvisejícími s HIV.

Osteonekróza

Ačkoli je etiologie považována za multifaktoriální (zahrnující používání kortikosteroidů, konzumaci alkoholu, těžkou imunosupresi a vyšší index tělesné hmotnosti), byly případy osteonekrózy hlášeny především u pacientů s pokročilým onemocněním HIV a/nebo při dlouhodobé expozici CART. Pacienti mají být poučeni, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud zaznamenají bolesti kloubů, ztuhlost kloubů nebo pokud mají pohybové potíže.

Nefrotoxická

Po uvedení na trh byly u přípravků obsahujících tenofovir-alafenamid hlášeny případy poruchy funkce ledvin, včetně akutního renálního selhání a proximální renální tubulopatie. Potenciální riziko nefrotoxicity vyplývající z chronické expozice nízkým hladinám tenofoviru v důsledku dávkování tenofovir-alafenamidu nelze vyloučit (viz bod 5.3).

Doporučuje se, aby byla u všech pacientů před léčbou nebo při zahájení léčby přípravkem Biktarvy vyhodnocena funkce ledvin a aby byla u všech pacientů dle klinické potřeby sledována také v průběhu léčby. Pokud u pacienta dojde ke klinicky významnému zhoršení funkce ledvin nebo se vyskytnou příznaky proximální renální tubulopatie, je nutné zvážit přerušeni léčby přípravkem Biktarvy.

Pacienti v terminálním stadiu onemocnění ledvin léčení chronickou hemodialýzou

Přípravek Biktarvy se dospělým v terminálním stadiu onemocnění ledvin (odhadovaná CrCl < 15 ml/min) léčeným chronickou hemodialýzou obecně nemá podávat, ale lze jej použít u dospělých, pokud potenciální přínosy převáží nad potenciálními riziky (viz bod 4.2). Ve studii hodnotící emtricitabin/tenofovir-alafenamid v kombinaci s elvitegravirem/kobicistatem v tabletách s fixní kombinací dávek (E/C/F/TAF) u dospělých infikovaných HIV-1 v terminálním stadiu onemocnění ledvin (odhadovaná CrCl < 15 ml/min) léčených chronickou hemodialýzou byla účinnost zachována po dobu 96 týdnů, ale expozice emtricitabinu byla významně vyšší než u pacientů s normální funkcí ledvin. Účinnost byla rovněž zachována v pokračovací fázi studie, v níž bylo 10 pacientů převedeno na přípravek Biktarvy na dobu 48 týdnů. Přestože nebyly zjištěny žádné další nežádoucí účinky, dopad zvýšené expozice emtricitabinu zůstává nejistý (viz body 4.8 a 5.2).

Současné podávání s jinými léčivými přípravky

Přípravek Biktarvy se nemá podávat nalačno současně s antacidami obsahujícími hořčík/hliník nebo doplňky stravy obsahujícími železo. Přípravek Biktarvy se má podávat nejméně 2 hodiny před nebo s jídlem 2 hodiny po antacidách obsahujících hořčík a/nebo hliník. Přípravek Biktarvy se má podávat nejméně 2 hodiny před užitím doplňků stravy obsahujících železo, nebo se má užívat s jídlem (viz bod 4.5).

Některé léčivé látky se nedoporučuje podávat současně s přípravkem Biktarvy: atazanavir, karbamazepin, cyklosporin (intravenózně nebo perorálně) oxkarbazepin, fenobarbital, fenytoin, rifabutin, rifapentin nebo sukralfát.

Přípravek Biktarvy nemá být podáván současně s jinými antiretrovirovými léčivými přípravky.

Pediatrická populace

Snížení denzity kostního minerálu ($BMD \geq 4\%$) páteře a celého těla kromě hlavy (TBLH) byly hlášeny u pacientů ve věku 3 až < 12 let, kteří dostávali přípravky obsahující tenofovir-afafenamid po dobu 48 týdnů (viz bod 4.8). Dlouhodobé účinky změn BMD na rostoucí kost včetně rizika fraktury jsou nejisté. K rozhodnutí o vhodném monitorování během léčby se doporučuje multidisciplinární přístup.

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Přípravek Biktarvy nemá být současně podáván s léčivými přípravky, které obsahují tenofovir-afafenamid, tenofovir-disoproxil, lamivudin nebo adefovir-dipivoxil, používanými pro léčbu infekce HBV.

Biktegravir

Biktegravir je substrát CYP3A a UGT1A1. Současné podávání biktegraviru a léčivých přípravků, které silně indukují CYP3A a UGT1A1, jako jsou rifampicin nebo třezalka tečkovaná, může významně snížit koncentraci biktegraviru v plazmě, což může vést ke ztrátě terapeutického efektu přípravku Biktarvy a rozvoji rezistence, a proto je současné podávání kontraindikováno (viz bod 4.3). Současné podávání biktegraviru s léčivými přípravky, které silně inhibují CYP3A a UGT1A1, jako je atazanavir, může významně zvýšit koncentrace biktegraviru v plazmě, a proto se současné podávání nedoporučuje.

Biktegravir je substrát P-gp i BCRP. Klinický význam této jeho funkce není znám. Proto se doporučuje opatrnost, pokud se biktegravir kombinuje s léčivými přípravky, o nichž je známo, že inhibují P-gp a/nebo BCRP (např. makrolidy, cyklosporin, verapamil, dronedaron, glekaprevir/pibrentasvir) (viz také tabulka níže).

Biktegravir inhibuje transportér organických kationtů 2 (OCT2) a mnohočetný lékový a toxinový extruzní transportér 1 (MATE1) *in vitro*. Současné podávání přípravku Biktarvy s metforminem, který je substrátem OCT2 a MATE1, nevedlo ke klinicky významnému zvýšení expozice metforminu. Přípravek Biktarvy lze podávat se substráty OCT2 a MATE1.

Biktegravir není inhibitorem nebo induktorem CYP *in vivo*.

Emtricitabin

Studie *in vitro* a klinické farmakokinetické studie lékových interakcí prokázaly nízký potenciál interakcí zprostředkovaných CYP při podávání emtricitabinu s dalšími léčivými přípravky. Současné podávání emtricitabinu s léčivými přípravky, které jsou vylučovány aktivní tubulární sekrecí, může zvýšit koncentrace emtricitabinu a/nebo současně podávaného léčivého přípravku. Léčivé přípravky, které snižují renální funkci, mohou zvyšovat koncentrace emtricitabinu.

Tenofovir-afafenamid

Tenofovir-afafenamid je transportován P-glykoproteinem (P-gp) a proteinem rezistence karcinomu prsu (breast cancer resistance protein, BCRP). Současné podávání přípravku Biktarvy s léčivými přípravky, které silně ovlivňují aktivitu P-gp a BCRP, může vést ke změnám absorpce tenofovir-afafenamidu. Předpokládá se, že léčivé přípravky, které indukují aktivitu P-gp (např. rifabutin, karbamazepin, fenobarbital), snižují absorpci tenofovir-afafenamidu, což může mít za následek snížené plazmatické koncentrace tenofovir-afafenamidu a může to vést ke ztrátě terapeutického účinku přípravku Biktarvy a rozvoji rezistence. Současné podávání přípravku Biktarvy s jinými léčivými přípravky, které způsobují inhibici aktivity P-gp a BCRP, může zvyšovat absorpci a plazmatické koncentrace tenofovir-afafenamidu.

Tenofovir-afafenamid není inhibítozem nebo induktorem CYP3A *in vivo*.

Další interakce

Interakce mezi přípravkem Biktarvy nebo jeho jednotlivými složkami a současně podávanými léčivými přípravky jsou uvedeny v tabulce 1 níže (nárůst je označen „↑“, snížení „↓“, beze změny „↔“; všechny hranice „bez účinku“ jsou 70 % – 143 %).

Tabulka 1: Interakce mezi přípravkem Biktarvy nebo jeho jednotlivými složkami a dalšími léčivými přípravky

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti / možný mechanismus interakce	Účinky na hladiny léčivého přípravku. Průměrná procentuální změna AUC, C _{max} , C _{min}	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Biktarvy
ROSTLINNÉ PŘÍPRAVKY		
Třezalka tečkovaná (<i>Hypericum perforatum</i>) (Indukce CYP3A, UGT1A1 a P-gp)	Nebyly studovány interakce s žádnou složkou přípravku Biktarvy. Současné podávání může snížit koncentrace biktegraviru a tenofovir-afafenamidu v plazmě.	Současné podávání s třezalkou tečkovanou je kontraindikováno z důvodu účinku třezalky tečkované na biktegravir, který je složkou přípravku Biktarvy.
ANTIINFECTIVA		
Antimykobakteriální přípravky		
Rifampicin (600 mg jednou denně), biktegravir ¹ (Indukce CYP3A, UGT1A1 a P-gp)	Biktegravir: AUC: ↓ 75% C _{max} : ↓ 28 % Studie interakcí s tenofovir-afafenamidem nebyly provedeny. Současné podávání rifampicinu může snížit koncentrace tenofovir-afafenamidu v plazmě.	Současné podávání je kontraindikováno z důvodu účinku rifampicinu na biktegravir, který je složkou přípravku Biktarvy.

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti / možný mechanismus interakce	Účinky na hladiny léčivého přípravku. Průměrná procentuální změna AUC, C _{max} , C _{min}	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Biktarvy
Rifabutin (300 mg jednou denně), biktegravir ¹ (Indukce CYP3A a P-gp)	Biktegravir: AUC: ↓ 38 % C _{min} : ↓ 56 % C _{max} : ↓ 20 % Studie interakcí s tenofovir- alafenamidem nebyly provedeny. Současné podávání rifabutinu může snížit koncentrace tenofovir- alafenamidu v plazmě.	Současné podávání se nedoporučuje z důvodu očekávaného snížení koncentrace tenofovir-alafenamidu.
Rifapentin (Indukce CYP3A a P-gp)	Nebyly studovány interakce s žádnou složkou přípravku Biktarvy. Současné podávání rifapentinu může snížit koncentrace biktegraviru a tenofovir-alafenamidu v plazmě.	Současné podávání se nedoporučuje.
Antivirotika proti HIV-1		
Atazanavir (300 mg jednou denně), kobicistat (150 mg jednou denně), biktegravir ¹ (Inhibice CYP3A, UGT1A1 a P-gp/BCRP)	Biktegravir: AUC: ↑ 306 % C _{max} : ↔	Současné podávání se nedoporučuje.
Atazanavir (400 mg jednou denně), biktegravir ¹ (Inhibice CYP3A a UGT1A1)	Biktegravir: AUC: ↑ 315 % C _{max} : ↔	
Antivirotika proti viru hepatitidy C		
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg jednou denně), biktegravir/emtricitabin/ tenofovir-alafenamid ²	Biktegravir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir-alafenamid: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Ledipasvir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Metabolit sofosbuviru GS-331007: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Při současném podání není nutná úprava dávkování.

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti / možný mechanismus interakce	Účinky na hladiny léčivého přípravku. Průměrná procentuální změna AUC, C _{max} , C _{min}	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Biktarvy
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 + 100 mg ³ jednou denně), biktegravir/emtricitabin/tenofovir-afafenamid (Inhibice P-gp/BCRP)	Biktegravir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir-afafenamid: AUC: ↑ 57 % C _{max} : ↑ 28 % Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Metabolit sofosbuviru GS-331007: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Voxilaprevir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Při současném podání není nutná úprava dávkování.
Antimykotika		
Vorikonazol (300 mg dvakrát denně), biktegravir ¹ (Inhibice CYP3A)	Biktegravir: AUC: ↑ 61 % C _{max} : ↔	Při současném podání není nutná úprava dávkování.
Itrakonazol Posakonazol (Inhibice P-gp/BCRP)	Nebyly studovány interakce s žádnou složkou přípravku Biktarvy. Současné podávání itraconazolu nebo posakonazolu může zvýšit koncentrace biktgraviru v plazmě.	
Makrolidy		
Azithromycin Klarithromycin (Inhibice P-gp)	Interakce nebyly studovány. Současné podávání azithromycinu nebo klarithromycinu může zvýšit koncentrace biktgraviru v plazmě.	Doporučuje se opatrnost z důvodu potenciálního účinku těchto léčivých přípravků na biktgravir, který je složkou přípravku Biktarvy.

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti / možný mechanismus interakce	Účinky na hladiny léčivého přípravku. Průměrná procentuální změna AUC, C _{max} , C _{min}	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Biktarvy
ANTIKONVULZIVA		
Karbamazepin (titrovaný od 100 mg do 300 mg dvakrát denně), emtricitabin/tenofovir-afafenamid ⁴ (Indukce CYP3A, UGT1A1 a P-gp)	Tenofovir-afafenamid: AUC: ↓ 54 % C _{max} : ↓ 57 % Interakce s biktegravirem nebyly studovány. Současné podávání karbamazepinu může snížit koncentrace biktegraviru v plazmě.	Současné podávání se nedoporučuje.
Oxkarbazepin Fenobarbital Fenytoin (Indukce CYP3A, UGT1A1 a P-gp)	Nebyly studovány interakce s žádnou složkou přípravku Biktarvy. Současné podávání oxkarbazepinu, fenobarbitalu nebo fenytoinu může snížit koncentrace biktegraviru a tenofovir-afafenamidu v plazmě.	Současné podávání se nedoporučuje.
ANTACIDA, DOPLŇKY STRAVY A PUFROVACÍ LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY		
Antacidová suspenze obsahující hořčík/hliník (20 ml jednorázová dávka ⁵), biktegravir (Chelace s polyvalentními kationty)	Biktegravir (antacidová suspenze podaná 2 hodiny před, na lačno): AUC: ↓ 52 % C _{max} : ↓ 58 % Biktegravir (antacidová suspenze podaná za 2 hodiny, na lačno): AUC: ↔ C _{max} : ↔ Biktegravir (současné podání, na lačno): AUC: ↓ 79 % C _{max} : ↓ 80 % Biktegravir (současné podání s jídlem): AUC: ↓ 47 % C _{max} : ↓ 49 %	Přípravek Biktarvy se nemá užívat současně s doplňky stravy, které obsahují hořčík a/nebo hliník, z důvodu očekávaného podstatného poklesu expozice biktegraviru (viz bod 4.4). Přípravek Biktarvy se má podávat nejméně 2 hodiny před nebo s jídlem 2 hodiny po užití antacid, které obsahují hořčík a/nebo hliník.
Ferrum(II)-fumarát (324 mg jednorázová dávka), biktegravir (Chelace s polyvalentními kationty)	Biktegravir (současné podání, na lačno): AUC: ↓ 63 % C _{max} : ↓ 71 % Biktegravir (současné podání s jídlem): AUC: ↔ C _{max} : ↓ 25 %	Přípravek Biktarvy má být podáván nejméně 2 hodiny před užitím doplňků stravy, které obsahují železo, nebo užíván současně s jídlem.
Uhličitan vápenatý (1200 mg jednorázová dávka), biktegravir (Chelace s polyvalentními kationty)	Biktegravir (současné podání, na lačno): AUC: ↓ 33 % C _{max} : ↓ 42 % Biktegravir (současné podání s jídlem): AUC: ↔ C _{max} : ↔	Přípravek Biktarvy a doplňky stravy obsahující vápník lze užívat společně, bez ohledu na jídlo.

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti / možný mechanismus interakce	Účinky na hladiny léčivého přípravku. Průměrná procentuální změna AUC, C _{max} , C _{min}	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Biktarvy
Sukralfát (Chelace s polyvalentními kationty)	Nebyly studovány interakce s žádnou složkou přípravku Biktarvy. Současné podávání může snížit koncentrace biktegraviru v plazmě.	Současné podávání se nedoporučuje.
ANTIDEPRESIVA		
Sertralin (50 mg jednorázová dávka), tenofovir-afafenamid ⁶	Tenofovir-afafenamid: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Sertralin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Neočekává se žádná interakce s biktegravirem a emtricitabinem	Při současném podání není nutná úprava dávkování.
IMUNOSUPRESIVA		
Cyklosporin (intravenózní. nebo perorální podání) (Inhibice P-gp)	Nebyly studovány interakce s žádnou složkou přípravku Biktarvy. Očekává se, že současné podávání cyklosporinu (i.v. nebo perorální podání) zvýší koncentrace biktegraviru i tenofovir-afafenamidu v plazmě.	Současné podávání cyklosporinu (i.v. nebo perorální podání) se nedoporučuje. Je-li podávání této kombinace nezbytné, doporučuje se klinické a biologické monitorování, zejména funkce ledvin.
PERORÁLNÍ ANTIDIABETIKA		
Metformin (500 mg dvakrát denně), biktegravir/emtricitabin/tenofovir-afafenamid (Inhibice OCT2/MATE1)	Metformin: AUC: ↑ 39 % C _{min} : ↑ 36 % C _{max} : ↔	Při současném podávání u pacientů s normální funkcí ledvin není nutná žádná úprava dávkování. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin je třeba zvážit podrobné sledování při zahájení současného podávání biktegraviru s metforminem vzhledem ke zvýšenému riziku laktátové acidózy u těchto pacientů. V případě potřeby je nutno zvážit úpravu dávky metforminu.
PERORÁLNÍ ANTIKONCEPCE		
Norgestimát (0,180/0,215/0,250 mg jednou denně)/ ethinylestradiol (0,025 mg jednou denně), biktegravir ¹	Norelgestromin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Při současném podání není nutná úprava dávkování.
Norgestimát (0,180/0,215/0,250 mg jednou denně), ethinylestradiol (0,025 mg jednou denně), emtricitabin/tenofovir-afafenamid ⁴	Norgestrel: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Ethinylestradiol: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti / možný mechanismus interakce	Účinky na hladiny léčivého přípravku. Průměrná procentuální změna AUC, C _{max} , C _{min}	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Biktarvy
SEDATIVA/HYPNOTIKA		
Midazolam (2 mg, perorální sirup, jednorázová dávka), biktegravir/emtricitabin/ tenofovir- alafenamid	Midazolam: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Při současném podání není nutná úprava dávkování.

- 1 Tato studie byla provedena s použitím jednorázové dávky 75 mg biktegraviru.
- 2 Tato studie byla provedena s použitím biktegraviru/emtricitabinu/tenofovir-alafenamidu 75/200/25 mg jednou denně.
- 3 Studie prováděná s dodatečnou dávkou 100 mg voxilapreviru k dosažení expozič voxelapreviru, které se očekávají u pacientů infikovaných HCV.
- 4 Tato studie byla provedena s použitím emtricitabinu/tenofovir-alafenamidu v dávce 200/25 mg jednou denně.
- 5 Nejsilnější antacidum obsahovalo 80 mg hydroxidu hlinitého, 80 mg hydroxidu hořečnatého a 8 mg simetikonu na ml.
- 6 Tato studie byla provedena s použitím elvitegraviru/kobicistatu/emtricitabinu/tenofovir-alafenamidu v dávce 150/150/200/10 mg jednou denně.

Na základě studií lékových interakcí provedených s přípravkem Biktarvy nebo složkami přípravku Biktarvy se neočekávají žádné klinicky významné lékové interakce s následujícími léčivými přípravky: amlodipinem, atorvastatinem, buprenorfinem, drospirenonem, famciklovirem, famotidinem, flutikasonem, methadonem, naloxonem, norbuprenorfinem, omeprazolem nebo rosuvastatinem.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání biktegraviru nebo tenofovir-alafenamidu těhotným ženám jsou omezené (méně než 300 ukončených těhotenství) nebo nejsou k dispozici. Údaje získané z rozsáhlého souboru těhotných žen (více než 1 000 exponovaných ukončených těhotenství) nenaznačují žádné malformační účinky nebo fetální/neonatální toxicitu ve spojení s emtricitabinem.

Studie na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky emtricitabinu s ohledem na parametry fertility, těhotenství, fetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj. Studie biktegraviru a tenofovir-alafenamidu podávaných samostatně na zvířatech neprokázaly žádné škodlivé účinky na parametry fertility, těhotenství nebo fetální vývoj (viz bod 5.3).

Přípravek Biktarvy se má používat během těhotenství pouze v případě, že potenciální přínos převyšuje jeho potenciální riziko pro plod.

Kojení

Není známo, zda se biktegravir nebo tenofovir-alafenamid vylučují do lidského mateřského mléka. Emtricitabin se vylučuje do lidského mateřského mléka. Ve studiích na zvířatech byl biktegravir zjištěn v plazmě kojících mláďat potkanů pravděpodobně kvůli přítomnosti biktegraviru v mléku, bez vlivu na kojena mláďata. Studie na zvířatech prokázaly vylučování tenofoviru do mateřského mléka.

Informace o účincích složek přípravku Biktarvy na kojené novorozence/děti jsou nedostatečné. Proto se přípravek Biktarvy během kojení nemá podávat.

Aby se zamezilo přenosu viru HIV na kojené dítě, doporučuje se ženám infikovaným virem HIV, aby své děti nekojily.

Fertilita

O účinku přípravku Biktarvy na fertilitu u lidí nejsou k dispozici žádné údaje. Studie na zvířatech nenaznačují žádné účinky biktegraviru, emtricitabinu nebo tenofovir-alafenamidu na páření nebo fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Biktarvy může mít malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pacienti mají být informováni, že během léčby složkami přípravku Biktarvy byly pozorovány závratě (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Vyhodnocení nežádoucích účinků vychází z údajů o bezpečnosti získaných v rámci všech studií fáze II a III s přípravkem Biktarvy a ze zkušeností získaných po uvedení na trh. V klinických studiích dosud neléčených pacientů, kteří užívali přípravek Biktarvy, byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky ve dvojitě zaslepené fázi (týden 144) bolest hlavy (5 %), průjem (5 %) a nauzea (4 %).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky v tabulce 2 jsou uvedeny podle třídy orgánových systémů a frekvence. Frekvence jsou definovány takto: časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$) a vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$).

Tabulka 2: Tabulkový seznam nežádoucích účinků¹

Frekvence	Nežádoucí účinek
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>	
Méně časté:	anemie ²
<i>Psychiatrické poruchy</i>	
Časté:	deprese, abnormální sny
Méně časté:	sebevražedné myšlenky, pokus o sebevraždu (zejména u pacientů s depresí či psychiatrickým onemocněním v anamnéze), úzkost, poruchy spánku
<i>Poruchy nervového systému</i>	
Časté:	bolest hlavy, závratě
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	
Časté:	průjem, nauzea
Méně časté:	zvracení, bolest břicha, dyspepsie, flatulence
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>	
Méně časté:	hyperbilirubinemie
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>	
Méně časté:	angioedém ^{3,4} , vyrážka, svědění, urtikarie ⁴
Vzácné:	Stevensův-Johnsonův syndrom ⁵
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i>	
Méně časté:	artralgie
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	
Časté:	únava

1 S výjimkou angioedému, anemie, urtikarie a Stevensův-Johnsonova syndromu (viz poznámky pod čarou 2-5) byly všechny nežádoucí účinky identifikovány na základě klinických studií s přípravkem Biktarvy. Frekvence byly odvozeny z dvojitě zaslepené fáze klinických studií fáze III (týden 144) s léčbou přípravkem Biktarvy u dosud neléčených pacientů (GS-US-380-1489 a GS-US-380-1490).

2 Tento nežádoucí účinek nebyl pozorován v klinických studiích u přípravků obsahujících emtricitabin + tenofovir-alafenamid, ale byl identifikován v klinických studiích nebo po uvedení emtricitabinu na trh při jeho použití s jinými antiretrovirovými léky.

3 Tento nežádoucí účinek byl identifikován v rámci sledování přípravků obsahujících emtricitabin po uvedení na trh.

4 Tento nežádoucí účinek byl identifikován v rámci sledování přípravků obsahujících tenofovir-alafenamid po uvedení na trh.

5 Tento nežádoucí účinek byl identifikován v rámci sledování přípravku Biktarvy po uvedení na trh. Frekvence byla vypočtena za použití 3/X, kde X představuje kumulativní počet subjektů vystavených působení přípravku Biktarvy v klinických studiích (n = 3963).

Popis vybraných nežádoucích účinků

Metabolické parametry

Během antiretrovirové léčby může dojít k nárůstu tělesné hmotnosti a hladiny lipidů a glukózy v krvi (viz bod 4.4).

Syndrom imunitní reaktivace

Při zahájení léčby CART se u pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní infekce. Byl také hlášen výskyt autoimunitních poruch (jako je Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida); hlášená doba do nástupu je však variabilnější a tyto příhody mohou nastat mnoho měsíců po zahájení léčby (viz bod 4.4).

Osteonekróza

Byly hlášeny případy osteonekrózy, a to především u pacientů s obecně známými rizikovými faktory, s pokročilým onemocněním HIV nebo při dlouhodobé expozici CART. Jejich frekvence není známa (viz bod 4.4).

Změny hladiny sérového kreatininu

Bylo prokázáno, že biktgravir zvyšuje hladina sérového kreatininu v důsledku inhibice tubulární sekrece kreatininu, ale tyto změny se nepovažují za klinicky relevantní, protože neodrážejí změnu v rychlosti glomerulární filtrace. Ke zvýšení sérové hladiny kreatininu došlo ve 4. týdnu léčby a zůstalo stabilní až do 144. týdne. Ve studiích GS-US-380-1489 a GS-US-380-1490 se medián (Q1, Q3) kreatininu v séru zvýšil o 0,11 (0,03; 0,19) mg/dl (9,7 [2,7; 16,8] μ mol/l), 0,11 (0,04; 0,19) mg/dl (9,7 [3,5; 16,8] μ mol/l) a 0,12 (0,06; 0,21) mg/dl (10,6 [5,3; 18,6] μ mol/l) od výchozího stavu do týdne 144 ve skupinách užívajících přípravky Biktarvy, abakavir/dolutegravir/lamivudin, resp. dolutegravir + emtricitabin/tenofovir-alafenamid. V klinických studiích u pacientů léčených přípravkem Biktarvy nedošlo do 144. týdne k žádnému ukončení léčby z důvodu nežádoucích renálních příhod.

Změny hladiny bilirubinu

Ve studiích GS-US-380-1489 a GS-US-380-1490 bylo zvýšení hladiny celkového bilirubinu pozorováno u 17 % dosud neléčených pacientů, kterým byl podáván přípravek Biktarvy do 144. týdne. Zvýšení byla především stupně 1 (12 %) a stupně 2 (4 %) ($\geq 1,0$ až $2,5 \times$ horní limit normálu [ULN]) a nebyla spojena s jaterními nežádoucími účinky nebo jinými abnormalitami v laboratorních jaterních testech. Pět pacientů (1 %) léčených přípravkem Biktarvy vykázalo nárůst hladiny bilirubinu stupně 3, tento nálezn však nebyl považován za související s hodnoceným přípravkem. V klinických studiích s přípravkem Biktarvy nedošlo do 144. týdne k žádnému ukončení z důvodu nežádoucích jaterních příhod.

Pediatriká populace

Bezpečnost přípravku Biktarvy byla hodnocena u 50 dospívajících infikovaných HIV-1 ve věku od 12 do < 18 let a s tělesnou hmotností ≥ 35 kg do 96. týdne (48týdenní hlavní fáze a 48týdenní prodloužení), u 50 dětí ve věku 6 až < 12 let a s tělesnou hmotností ≥ 25 kg do 96. týdne (48týdenní hlavní fáze a 48týdenní prodloužení) a u 22 dětí ve věku ≥ 2 let a s tělesnou hmotností ≥ 14 až < 25 kg do 24. týdne v otevřené klinické studii (GS-US-380-1474). V této studii nebyly pozorovány nové nežádoucí účinky u pediatrických subjektů ve věku 2 roky a starších infikovaných virem HIV-1 v porovnání s bezpečnostním profilem u dospělých subjektů žijících s infekcí HIV-1. Údaje o kostní minerální denzitě v této studii nebyly shromažďovány. Snížení BMD páteře a TBLH ≥ 4 % bylo hlášeno u pediatrických pacientů, kteří dostávali přípravky obsahující tenofovir-alafenamid po dobu 48 týdnů (viz bod 4.4).

Další zvláštní populace pacientů

Pacienti souběžně infikovaní hepatitidou B

U 16 dospělých osob souběžně infikovaných HIV/HBV, kterým byl podáván přípravek Biktarvy (8 dosud neléčených dospělých s HIV/HBV ve studii GS-US-380-1490; 8 suprimovaných dospělých

s HIV/HBV ve studii GS-US-380-1878), byl bezpečnostní profil přípravku Biktarvy podobný jako u pacientů s monoinfekcí HIV-1 (viz bod 5.1).

Starší pacienti

Do studií GS-US-380-1844, GS-US-380-1878 a do specializované studie GS-US-380-4449 u pacientů ve věku ≥ 65 let (hodnocení 86 pacientů ve věku ≥ 65 let infikovaných HIV-1 a virologicky suprimovaných) bylo zařazeno 111 pacientů ve věku ≥ 65 let léčených přípravkem Biktarvy. U těchto pacientů nebyly pozorovány žádné rozdíly v bezpečnostním profilu přípravku Biktarvy.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Bezpečnost emtricitabinu/tenofovir-afafenamidu byla hodnocena v otevřené jednoramenné klinické studii (GS-US-292-1825), ve které dostávalo 55 virologicky suprimovaných pacientů v terminálním stadiu onemocnění ledvin ($eGFR_{CG} < 15$ ml/min) léčených chronickou hemodialýzou a infikovaných HIV-1 emtricitabin/tenofovir-afafenamid v kombinaci s elvitegravirem/kobicistatem v tabletách s fixní kombinací dávek po dobu 96 týdnů. V pokračovací fázi studie GS-US-292-1825 bylo 10 pacientů převedeno na přípravek Biktarvy na dobu 48 týdnů. V této studii nebyly u pacientů v terminálním stadiu onemocnění ledvin léčených chronickou hemodialýzou zjištěny žádné další nežádoucí účinky (viz body 4.4 a 5.2).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

Pokud dojde k předávkování, musí být u pacienta sledovány příznaky toxicity (viz bod 4.8). Léčba předávkování přípravkem Biktarvy sestává z celkových podpůrných opatření, zahrnujících monitorování základních životních funkcí a rovněž sledování klinického stavu pacienta.

Na předávkování přípravkem Biktarvy neexistuje žádné specifické antidotum. Vzhledem k tomu, že se biktegravir silně váže na proteiny plazmy, je nepravděpodobné, že se může ve významné míře odstranit hemodialýzou nebo peritoneální dialýzou. Emtricitabin může být odstraněn hemodialýzou, při které se odstraní přibližně 30 % dávky emtricitabinu během 3hodinové dialýzy, pokud je zahájena do 1,5 hodiny od podání emtricitabinu. Tenofovir je účinně odstraněn hemodialýzou s extrakčním koeficientem přibližně 54 %. Není známo, zda mohou být emtricitabin nebo tenofovir odstraněny peritoneální dialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotika pro systémovou aplikaci; antivirotika k léčbě infekce HIV, kombinace. ATC kód: J05AR20

Mechanismus účinku a farmakodynamické účinky

Biktegravir je inhibitor integrázy (integrase strand transfer inhibitor, INSTI), který se váže na aktivní stranu integrázy a blokuje přenos řetězce v integraci retrovirové deoxyribonukleové kyseliny (DNA), který je nezbytný pro cyklus replikace HIV. Biktegravir působí proti viru HIV-1 a HIV-2.

Emtricitabin je nukleosidový inhibitor reverzní transkriptázy (NRTI) a analog 2'-deoxycytidinu. Emtricitabin je fosforylován buněčnými enzymy na emtricitabin-trifosfát. Emtricitabin-trifosfát

inhibuje replikaci HIV prostřednictvím inkorporace do virové DNA pomocí reverzní transkriptázy (RT) HIV, což vede k ukončení řetězce DNA. Emtricitabin působí proti viru HIV-1, HIV-2 a HBV.

Tenofovir-alafenamid je nukleotidový inhibitor reverzní transkriptázy (NtRTI) a fosfonamidátové prolečivo tenofoviru (analog 2'-deoxyadenosin-monofosfátu). Tenofovir-alafenamid proniká do buněk a v důsledku zvýšené plazmatické stability a intracelulární aktivace přes hydrolýzu katepsinem A je tenofovir-alafenamid účinnější než tenofovir-disoproxil při pronikání tenofoviru v mononukleárních buňkách periferní krve (PBMC) (zahrnujících lymfocyty a další cílové buňky HIV) a makrofázích. Intracelulární tenofovir je následně fosforylován na farmakologicky aktivní metabolit tenofovir-difosfát. Tenofovir-difosfát inhibuje replikaci HIV inkorporací do virové DNA působením HIV RT, což vede k ukončení řetězce DNA. Tenofovir působí proti viru HIV-1, HIV-2 a HBV.

Antivirová aktivita *in vitro*

Antivirová aktivita biktgraviru vůči laboratorním a klinickým izolátům HIV-1 byla hodnocena na lymfoblastoidních buněčných liniích, PBMC, primárních monocytch/makrofágových buňkách a na CD4+ T-lymfocytech. Hodnoty koncentrace vyvolávající 50% účinek (EC_{50}) pro biktgravir byly v rozmezí <0,05 až 6,6 nM. EC_{95} biktgraviru upravené podle proteinu bylo 361 nM (0,162 µg/ml) pro virus HIV-1 divokého typu. Biktgravir vykazoval v buněčné kultuře antivirovou aktivitu vůči skupině HIV-1 (M, N, O), včetně podtypů A, B, C, D, E, F a G (hodnoty EC_{50} byly v rozmezí <0,05 až 1,71 nM) a aktivitu vůči HIV-2 (EC_{50} = 1,1 nM).

Antivirová aktivita emtricitabinu vůči laboratorním a klinickým izolátům HIV-1 byla hodnocena na lymfoblastoidních buněčných liniích, buněčných liniích MAGI CCR5 a na PBMC. Hodnoty EC_{50} pro emtricitabin byly v rozmezí 0,0013 až 0,64 µM. Emtricitabin vykazoval v buněčné kultuře antivirovou aktivitu vůči kmenům HIV-1 A, B, C, D, E, F a G (hodnoty EC_{50} byly v rozmezí 0,007 až 0,075 µM) a vykazoval aktivitu vůči HIV-2 (hodnoty EC_{50} byly v rozmezí 0,007 až 1,5 µM).

Antivirová aktivita tenofovir-alafenamidu vůči laboratorním a klinickým izolátům HIV-1 podtypu B byla hodnocena na lymfoblastoidních buněčných liniích, PBMC, primárních monocytch/makrofágových buňkách a na CD4+ T-lymfocytech. Hodnoty EC_{50} pro tenofovir-alafenamid byly v rozmezí 2,0 až 14,7 nM. Tenofovir-alafenamid vykazoval v buněčné kultuře antivirovou aktivitu vůči všem kmenům skupiny HIV-1 (M, N a O), včetně podtypů A, B, C, D, E, F a G (hodnoty EC_{50} byly v rozmezí 0,10 až 12,0 nM) a aktivitu vůči HIV-2 (hodnoty EC_{50} byly v rozmezí 0,91 až 2,63 nM).

Rezistence

In vitro

V buněčné kultuře byly vybrány izoláty HIV-1 se sníženou citlivostí na biktgravir. V jednom výběru se objevily substituce aminokyselin M50I a R263K a fenotypová citlivost na biktgravir se snížila 1,3-, 2,2- a 2,9krát pro M50I, R263K a M50I + R263K. Ve druhém výběru se objevily substituce aminokyselin T66I a S153F a fenotypová citlivost na biktgravir byla posunuta 0,4-, 1,9- a 0,5krát pro T66I, S153F a T66I + S153F.

V buněčné kultuře byly vybrány izoláty HIV-1, které měly sníženou citlivost na emtricitabin a mutaci M184V/I v HIV-1 RT.

V buněčné kultuře byly vybrány izoláty HIV-1, které měly sníženou citlivost na tenofovir-alafenamid a mutaci K65R v HIV-1 RT; kromě toho byla přechodně pozorována mutace K70E v HIV-1 RT. Izoláty HIV-1 s mutací K65R mají citlivost na abakavir, emtricitabin, tenofovir a lamivudin sníženou na nízkou úroveň. V selekčních studiích lékové rezistence *in vitro* s tenofovir-alafenamidem se prokázal rozvoj vysoké úrovně rezistence po rozšíření kultury.

In vivo

U dosud neléčených pacientů (studie GS-US-380-1489 a GS-US-380-1490) neměl při finální populační analýze rezistence až do týdne 144 dvojité zaslepené fáze nebo po 96 týdnech otevřené

pokračovací fáze žádný pacient užívající přípravek Biktarvy, s HIV-1 RNA ≥ 200 kopií/ml v době potvrzeného virologického selhání nebo při předčasném ukončení léčby hodnoceným přípravkem, HIV-1 s genotypovou nebo fenotypovou rezistencí na biktgravir, emtricitabin nebo tenofovir-alafenamid vzniklou v průběhu léčby (n = 11 s daty). V době vstupu do studie měl jeden dosud neléčený pacient preexistující mutace související s rezistencí vůči INSTI Q148H + G140S a měl také HIV-1 RNA < 50 kopií/ml v týdnu 4 až týdnu 144. Navíc mělo 6 pacientů preexistující mutaci T97A související s rezistencí vůči INSTI; všichni měli HIV-1 RNA < 50 kopií/ml v týdnu 144 nebo při poslední návštěvě.

U virologicky suprimovaných pacientů (studie GS-US-380-1844 a GS-US-380-1878) neměl při finální populační analýze rezistence žádný pacient užívající přípravek Biktarvy, s HIV-1 RNA ≥ 200 kopií/ml v době potvrzeného virologického selhání, v týdnu 48 nebo při předčasném ukončení léčby hodnoceným přípravkem, HIV-1 s genotypovou nebo fenotypovou rezistencí na biktgravir, emtricitabin nebo tenofovir-alafenamid vzniklou v průběhu léčby (n = 2).

Zkřížená rezistence

Citlivost biktgraviru byla testována na 64 klinických izolátech rezistentních na INSTI (20 s jednou substitucí a 44 se 2 nebo více substitucemi). Z nich všechny izoláty jednotlivých nebo dvojitých mutantů postrádající Q148H/K/R a 10 z 24 izolátů s Q148H/K/R s dalšími substitucemi souvisejícími s rezistencí vůči INSTI měly $\leq 2,5$ krát sníženou citlivost na biktgravir; $> 2,5$ krát snížená citlivost na biktgravir byla zjištěna u 14 z 24 izolátů, které obsahovaly substituce G140A/C/S a Q148H/R/K v integráze. Z těchto 14 izolátů mělo 9 další mutace na L74M, T97A nebo E138A/K. V separátní studii měly „site-directed“ mutanty s G118R a T97A + G118R 3,4- a 2,8krát sníženou citlivost na biktgravir. Významnost těchto dat o zkřížené rezistenci *in vitro* je nutno potvrdit v klinické praxi.

Biktgravir prokázal ekvivalentní antivirovou aktivitu proti 5 klonům mutantů HIV-1 rezistentních vůči nenukleosidovému inhibitoru reverzní transkriptázy (NNRTI), 3 vůči NRTI a 4 vůči inhibitoru proteázy (PI) v porovnání s kmenem divokého typu.

Viry rezistentní na emtricitabin se substitucí M184V/I byly zkříženě rezistentní na lamivudin, ale uchovaly si citlivost na didanosin, stavudin, tenofovir a zidovudin.

Mutace K65R a K70E vedou ke snížené citlivosti na abakavir, didanosin, lamivudin, emtricitabin a tenofovir, ale ponechávají citlivost na zidovudin. Virus HIV-1 multirezistentní na nukleosidy s mutací T69S zahrnující dvojitou inzerci nebo s komplexem mutací Q151M zahrnující mutaci K65R vykazoval sníženou citlivost na tenofovir-alafenamid.

Klinické údaje

Účinnost a bezpečnost přípravku Biktarvy u dosud neléčených dospělých infikovaných HIV-1 vycházejí z údajů za 48 a 144 týdnů ze dvou randomizovaných, dvojitě zaslepených, aktivně kontrolovaných studií, GS-US-380-1489 (n = 629) a GS-US-380-1490 (n = 645). Dále jsou k dispozici další údaje o účinnosti a bezpečnosti u dospělých, kteří dostávali v otevřené fázi přípravek Biktarvy po dalších 96 týdnů po týdnu 144 v nepovinné pokračovací fázi těchto studií (n = 1025).

Účinnost a bezpečnost přípravku Biktarvy u virologicky suprimovaných dospělých infikovaných HIV-1 vycházejí z údajů za 48 týdnů z randomizované, dvojitě zaslepené, aktivně kontrolované studie GS-US-380-1844 (n = 563); a randomizované, otevřené, aktivně kontrolované studie GS-US-380-1878 (n = 577).

Dosud neléčení pacienti infikovaní HIV-1

Ve studii GS-US-380-1489 byli pacienti randomizováni v poměru 1:1 pro léčbu buď biktgravirem/emtricitabinem/tenofovir-alafenamidem (B/F/TAF) (n = 314), nebo abakavirem/dolutegravirem/lamivudinem (600/50/300 mg) (n = 315) jednou denně. Ve studii GS-US-380-1490 byli pacienti randomizováni v poměru 1:1 pro léčbu buď B/F/TAF (n = 320), nebo dolutegravirem + emtricitabinem/tenofovir-alafenamidem (50 + 200/25 mg) (n = 325) jednou denně.

Ve studiích GS-US-380-1489 a GS-US-380-1490 byl průměrný věk 35 let (rozmezí 18–77), 89 % byli muži, 58 % byli běloši, 33 % byli černoši a 3 % byli Asiaté. Dvacet čtyři procent pacientů se identifikovalo jako Hispánci/Latinoameričané. Prevalence různých subtypů byla srovnatelná ve všech třech léčebných skupinách, přičemž v obou skupinách převládal subtyp B; 11 % bylo jiného typu než B. Průměrná výchozí plazmatická hladina HIV-1 RNA byla 4,4 log₁₀ kopií/ml (rozmezí 1,3–6,6). Průměrný výchozí počet CD4+ buněk byl 460 buněk/mm³ (rozmezí 0–1636) a 11 % pacientů mělo počet CD4+ buněk nižší než 200 buněk/mm³. Osmnáct procent pacientů mělo výchozí virovou nálož vyšší než 100 000 kopií/ml. V obou studiích byli pacienti stratifikováni podle výchozí hodnoty HIV-1 RNA (méně než nebo rovno 100 000 kopií/ml, více než 100 000 kopií/ml až méně než nebo rovno 400 000 kopií/ml nebo více než 400 000 kopií/ml), podle počtu buněk CD4+ (méně než 50 buněk/μl, 50-199 buněk/μl nebo více než nebo rovno 200 buněk/μl) a podle regionu (USA nebo mimo USA).

Výsledky léčby ve studiích GS-US-380-1489 a GS-US-380-1490 do týdnů 48 a 144 jsou uvedeny v tabulce 3.

Tabulka 3: Sdružené virologické výsledky studií GS-US-380-1489 a GS-US-380-1490 v týdnech 48^a a 144^b

	Týden 48			Týden 144		
	B/F/TAF (n = 634) ^c	ABC/DTG/ 3TC (n = 315) ^d	DTG + F/TAF (n = 325) ^e	B/F/TAF (n = 634) ^c	ABC/DTG/ 3TC (n = 315) ^d	DTG + F/TAF (n = 325) ^e
HIV-1 RNA < 50 kopií/ml	91 %	93 %	93 %	82 %	84 %	84 %
Rozdíl mezi léčbami (95 % CI) B/F/TAF vs. srovnávací lék	–	-2,1 % (-5,9 % až 1,6 %)	-1,9 % (-5,6 % až 1,8 %)	-	-2,7 % (-7,8 % až 2,4 %)	-1,9 % (-7,0 % až 3,1 %)
HIV-1 RNA ≥ 50 kopií/ml^f	3 %	3 %	1 %	3 %	3 %	3 %
Žádná virologická data v týdnu 48 nebo 144	6 %	4 %	6 %	16 %	13 %	13 %
Studijní léčba přerušena kvůli nežádoucím účinkům nebo úmrtí ^g	< 1 %	1 %	1 %	2 %	2 %	3 %
Studijní léčba přerušena z jiných důvodů a poslední dostupný údaj o koncentraci HIV-1 RNA < 50 kopií/ml ^h	4 %	3 %	4 %	13 %	11 %	9 %
Údaje z tohoto období chybí, ale jedinec nadále na studijní léčbě	2 %	< 1 %	1 %	1 %	< 1 %	1 %
Podíl (%) pacientů s HIV-1 RNA < 50 kopií/ml podle podskupiny						
Podle výchozí virové nálože						
≤ 100 000 kopií/ml	92 %	94 %	93 %	82 %	86 %	84 %
> 100 000 kopií/ml	87 %	90 %	94 %	79 %	74 %	83 %
Podle výchozího počtu buněk CD4+						
< 200 buněk/mm ³	90 %	81 %	100 %	80 %	69 %	91 %
≥ 200 buněk/mm ³	91 %	94 %	92 %	82 %	86 %	83 %
HIV-1 RNA < 20 kopií/ml	85 %	87 %	87 %	78 %	82 %	79 %

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

- a Časový interval týdne 48 byl ode dne 295 do dne 378 (včetně).
- b Časový interval týdne 144 byl ode dne 967 do dne 1050 (včetně).
- c Sdruženo ze studie GS-US-380-1489 (n = 314) a studie GS-US-380-1490 (n = 320).
- d Studie GS-US-380-1489
- e Studie GS-US-380-1490
- f Zahnuje pacienty, kteří měli ≥ 50 kopií/ml v týdnu 48 nebo 144; pacienty, kteří předčasně přerušili léčbu kvůli nedostatečné účinnosti či ztrátě účinnosti (n = 0); pacienty, kteří přerušili léčbu z jiných důvodů než kvůli nežádoucím účinkům, úmrtí nebo nedostatečné účinnosti či ztrátě účinnosti (B/F/TAF n = 12 a 15; ABC/DTG/3TC n = 2 a 7; DTG + F/TAF n = 3 a 6, v týdnech 48 a 144) a v době přerušeni vykazovali virovou nálož ≥ 50 kopií/ml.
- g Zahnuje pacienty, kteří přerušili léčbu kvůli nežádoucím účinkům či úmrtí ve kterémkoli okamžiku ode dne 1 přes celé období, pokud důsledkem byly chybějící virologické údaje o léčbě v průběhu určeného období.
- h Zahnuje pacienty, kteří přerušili léčbu z jiných důvodů než kvůli nežádoucím účinkům, úmrtí nebo nedostatečné účinnosti či ztrátě účinnosti, například z důvodu odvolání souhlasu, při ztrátě možnosti sledování atd.

B/F/TAF nebyl horší v dosažení HIV-1 RNA < 50 kopií/ml v týdnu 48 i 144 v porovnání s kombinacemi abakavir/dolutegravir/lamivudin a dolutegravir + emtricitabin/tenofovir-alafenamid. Výsledky léčby byly u léčebných skupin podobné ve všech podskupinách podle věku, pohlaví, rasy, výchozí virové nálože, výchozího počtu buněk CD4+ a regionu.

Ve studiích GS-US-380-1489 a GS-US-380-1490, bylo v týdnu 144 průměrné zvýšení počtu CD4+ buněk od výchozího stavu rovno 288, 317 a 289 buněk/mm³ ve sdružených skupinách užívajících B/F/TAF, abakavir/dolutegravir/lamivudin a dolutegravir + emtricitabin/tenofovir-alafenamid, v tomto pořadí.

V nepovinné 96 týdnů trvající otevřené pokračovací fázi studií GS-US-380-1489 a GS-US-380-1490 byla dosažena a zachována vysoká míra virologické suprese.

Pacienti infikovaní HIV-1 s virologickou supresí

Ve studii GS-US-380-1844 byla hodnocena účinnost a bezpečnost přechodu z režimu dolutegravir + abakavir/lamivudin nebo abakavir/dolutegravir/lamivudin na B/F/TAF v randomizované, dvojitě zaslepené studii u virologicky suprimovaných (HIV-1 RNA < 50 kopií/ml) dospělých infikovaných HIV-1 (n = 563). Pacienti museli být před vstupem do studie stabilně suprimovaní (HIV-1 RNA < 50 kopií/ml) na svém výchozím režimu po dobu minimálně 3 měsíců. Pacienti byli na počátku studie randomizováni v poměru 1:1 buď k přechodu na B/F/TAF (n = 282), nebo k setrvání na výchozím antiretrovirovém režimu (n = 281). Průměrný věk pacientů byl 45 let (rozmezí 20–71), 89 % byli muži, 73 % byli běloši a 22 % byli černoši. Sedmnáct procent pacientů se identifikovalo jako Hispánci/Latinoameričané. Prevalence různých subtypů HIV-1 byla mezi léčebnými skupinami srovnatelná, přičemž v obou skupinách převládal subtyp B; 5 % bylo jiného typu než B. Průměrný výchozí počet CD4+ buněk byl 723 buněk/mm³ (rozmezí 124–2444).

Ve studii GS-US-380-1878 byla hodnocena účinnost a bezpečnost přechodu buď z abakaviru/lamivudinu, nebo emtricitabinu/tenofovir-disoproxil-fumarátu (200/300 mg) plus atazanaviru nebo darunaviru (posíleného buď kobicistatem, nebo ritonavirem) na B/F/TAF v randomizované, otevřené studii u virologicky suprimovaných dospělých infikovaných HIV-1 (n = 577). Pacienti museli být stabilně suprimovaní na svém výchozím režimu po dobu minimálně 6 měsíců a nesměli být dříve léčeni žádným INSTI. Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1 buď k přechodu na B/F/TAF (n = 290), nebo k setrvání na výchozím antiretrovirovém režimu (n = 287). Průměrný věk pacientů byl 46 let (rozmezí 20–79), 83 % byli muži, 66 % byli běloši a 26 % byli černoši. Devatenáct procent pacientů se identifikovalo jako Hispánci/Latinoameričané. Průměrný výchozí počet CD4+ buněk byl 663 buněk/mm³ (rozmezí 62–2582). Prevalence různých subtypů byla srovnatelná ve všech léčebných skupinách, přičemž v obou skupinách převládal subtyp B; 11 % bylo jiného typu než B. Pacienti byli stratifikováni podle předchozího režimu léčby. Při screeningu dostávalo 15 % pacientů abakavir/lamivudin plus atazanavir nebo darunavir (posílený buď kobicistatem, nebo ritonavirem) a 85 % pacientů dostávalo emtricitabin/tenofovir-disoproxil-fumarát plus atazanavir nebo darunavir (posílený buď kobicistatem, nebo ritonavirem).

Výsledky léčby ve studiích GS-US-380-1844 a GS-US-380-1878 do týdne 48 jsou uvedeny v tabulce 4.

Tabulka 4: Virologické výsledky studií GS-US-380-1844 a GS-US-380-1878 v týdnu 48^a

	Studie GS-US-380-1844		Studie GS-US-380-1878	
	B/F/TAF (n = 282)	ABC/DTG/3TC (n = 281)	B/F/TAF (n = 290)	Výchozí režim na bázi ATV nebo DRV (n = 287)
HIV-1 RNA < 50 kopií/ml	94 %	95 %	92 %	89 %
Rozdíl mezi léčbami (95 % CI)	-1,4 % (-5,5 % až 2,6 %)		3,2 % (-1,6 % až 8,2 %)	
HIV-1 RNA ≥ 50 kopií/ml^b	1 %	<1 %	2 %	2 %
Rozdíl mezi léčbami (95 % CI)	0,7 % (-1,0 % až 2,8 %)		0,0 % (-2,5 % až 2,5 %)	
Žádná virologická data v týdnu 48	5 %	5 %	6 %	9 %
Studijní léčba přerušena kvůli nežádoucím účinkům nebo úmrtí a poslední dostupný údaj o koncentraci HIV-1 RNA < 50 kopií/ml	2 %	1 %	1 %	1 %
Studijní léčba přerušena z jiných důvodů a poslední dostupný údaj o koncentraci HIV-1 RNA < 50 kopií/ml ^c	2 %	3 %	3 %	7 %
Údaje z tohoto období chybí, ale jedinec nadále na studijní léčbě	2 %	1 %	2 %	2 %

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

a Časový interval týdne 48 byl ode dne 295 do dne 378 (včetně).

b Zahnuje pacienty, kteří měli ≥ 50 kopií/ml v týdnu 48; pacienty, kteří předčasně přerušili léčbu kvůli nedostatečné účinnosti či ztrátě účinnosti, pacienty, kteří přerušili léčbu z jiných důvodů než kvůli nedostatečné účinnosti či ztrátě účinnosti a v době přerušeni vykazovali virovou nálož ≥ 50 kopií/ml.

c Zahnuje pacienty, kteří přerušili léčbu z jiných důvodů než kvůli nežádoucím účinkům, úmrtí nebo nedostatečné účinnosti či ztrátě účinnosti, například z důvodu odvolání souhlasu, při ztrátě možnosti sledování atd.

V obou studiích nebyl B/F/TAF horší než kontrolní režim. Výsledky léčby mezi léčebnými skupinami byly podobné napříč podskupinami podle věku, pohlaví, rasy a regionu.

V GS-US-380-1844 byla v týdnu 48 průměrná změna počtu buněk CD4+ v porovnání s výchozí hodnotou -31 buněk/mm³ u pacientů, kteří přešli na léčbu B/F/TAF, a 4 buňky/mm³ u pacientů, kteří byli nadále léčeni abakavirem/dolutegravirem/lamivudinem. V GS-US-380-1878 byla v týdnu 48 průměrná změna počtu buněk CD4+ v porovnání s výchozí hodnotou 25 buněk/mm³ u pacientů, kteří přešli na léčbu B/F/TAF a 0 buněk/mm³ u pacientů, kteří zůstali na svém výchozím režimu.

Pacienti současně infikovaní HIV a HBV

Počet pacientů současně infikovaných HIV a HBV léčených B/F/TAF je omezený. Ve studii GS-US-380-1490 bylo 8 pacientů současně infikovaných HIV/HBV ve výchozím stavu randomizováno do skupiny užívající B/F/TAF. V týdnu 48 bylo 7 pacientů suprimovaných s ohledem na HBV (HBV DNA < 29 IU/ml) a mělo HIV-1 RNA < 50 kopií/ml v týdnu 48. U jednoho pacienta v týdnu 48 chyběly údaje o HBV DNA. V týdnu 144 bylo 5 pacientů suprimovaných s ohledem na HBV a měli HIV-1 RNA < 50 kopií/ml. U tří pacientů v týdnu 144 chyběly údaje o HBV DNA (1 byl ztracen pro další sledování od týdne 48, 1 byl ztracen pro další sledování od týdne 72 a 1 byl ztracen pro další sledování od týdne 120).

Ve studii GS-US-380-1878, v týdnu 48, si 100 % (8/8) pacientů současně infikovaných HIV/HBV ve výchozím stavu ve větvi užívající B/F/TAF udrželo HBV DNA < 29 IU/ml (chybějící údaje = vyloučen z analýzy) a HIV RNA < 50 kopií/ml.

Pediatrická populace

Ve studii GS-US-380-1474 byly hodnoceny farmakokinetika, bezpečnost a účinnost B/F/TAF u virologicky suprimovaných dětí a dospívajících s infekcí HIV ve věku od 12 do < 18 let (≥ 35 kg) ($n = 50$), ve věku od 6 do < 12 let (≥ 25 kg) ($n = 50$) a ve věku ≥ 2 let (≥ 14 do < 25 kg) ($n = 22$).

Kohorta 1: Virologicky suprimovaní dospívající ($n = 50$; 12 až < 18 let; ≥ 35 kg)

Průměrný věk pacientů v kohortě 1 byl 14 let (rozmezí: 12 až 17) a průměrná výchozí tělesná hmotnost 51,7 kg (rozmezí: 35 až 123), 64 % byly ženy, 27 % byli Asijci a 65 % černoši. Ve výchozím stavu byl medián počtu CD4+ buněk 750 buněk/mm³ (rozmezí: 337 až 1207) a medián CD4+% dosahoval 33 % (rozmezí: 19 % až 45 %).

Po převedení na B/F/TAF zůstalo ve 48. týdnu 98 % (49/50) pacientů v kohortě 1 suprimovaných (HIV-1 RNA < 50 kopií/ml). Ve 48. týdnu byla průměrná změna oproti výchozímu počtu CD4+ buněk -22 buněk/mm³. Dva z 50 subjektů splnily kritéria pro zařazení do populace pro analýzu rezistence do 48. týdne. Do 48. týdne nebyla zjištěna žádná nastupující rezistence vůči B/F/TAF.

Kohorta 2: Virologicky suprimované děti ($n = 50$; 6 až < 12 let; ≥ 25 kg)

Průměrný věk pacientů v kohortě 2 byl 10 let (rozmezí: 6 až 11) a průměrná výchozí tělesná hmotnost 31,9 kg (rozmezí: 25 až 69), 54 % byly ženy, 22 % byli Asijci a 72 % černoši. Ve výchozím stavu byl medián počtu CD4+ buněk 898 buněk/mm³ (rozmezí: 390 až 1991) a medián hodnoty CD4+% dosahoval 37 % (rozmezí: 19 % až 53 %).

Po převedení na B/F/TAF zůstalo ve 48. týdnu 98 % (49/50) pacientů v kohortě 2 suprimovaných (HIV-1 RNA < 50 kopií/ml). Ve 48. týdnu byla průměrná změna oproti výchozímu počtu CD4+ buněk -40 buněk/mm³. Žádný pacient nebyl způsobilý pro analýzu rezistence do 48. týdne.

Kohorta 3: Virologicky suprimované děti ($n = 22$; ≥ 2 roky; ≥ 14 kg až < 25 kg)

Průměrný věk pacientů v kohortě 3 byl 5 let (rozmezí: 3 až 9) a průměrná výchozí tělesná hmotnost 18,8 kg (rozmezí: 14 až 24), 50 % byly ženy, 23 % byli Asijci a 73 % černoši. Ve výchozím stavu byl medián počtu CD4+ buněk 962 buněk/mm³ (rozmezí: 365 až 1986) a medián CD4+% dosahoval 32 % (rozmezí: 24 % až 46 %).

Po převedení na B/F/TAF zůstalo ve 24. týdnu 91 % (20/22) pacientů v kohortě 3 suprimovaných (HIV-1 RNA < 50 kopií/ml). Ve 24. týdnu byla průměrná změna vůči výchozímu počtu CD4+ buněk -126 buněk/mm³ a průměrná změna CD4+% oproti výchozímu stavu do 24. týdne byla 0,2 % (rozmezí: -7,7 % až 7,5 %). Žádný pacient nebyl způsobilý pro analýzu rezistence do 24. týdne.

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Biktarvy u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v léčbě infekce lidským HIV-1 (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Biktegravir je absorbován po perorálním podání s maximálními plazmatickými koncentracemi přibližně 2,0–4,0 hodiny po podání B/F/TAF. Podání B/F/TAF se středně tučným (~600 kcal, 27 % tuku) nebo vysoce tučným (~800 kcal, 50 % tuku) jídlem vedlo ke zvýšení AUC biktegraviru (24 %) v porovnání s podmínkami nalačno. Tato mírná změna není považována za klinicky významnou a B/F/TAF lze podávat s jídlem nebo bez jídla.

Po perorálním podání B/F/TAF s jídlem nebo bez jídla dospělým osobám infikovaným HIV-1 byly průměrné (CV%) farmakokinetické parametry více dávek biktegraviru $C_{\max} = 6,15$ $\mu\text{g/ml}$ (22,9 %), $\text{AUC}_{\text{tau}} = 102$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (26,9 %) a $C_{\min} = 2,61$ $\mu\text{g/ml}$ (35,2 %).

Po perorálním podání je emtricitabin rychle a rozsáhle absorbován, přičemž maximální plazmatické koncentrace jsou dosahovány za 1,5–2,0 hodiny po podání B/F/TAF. Průměrná absolutní biologická dostupnost emtricitabinu z 200mg tvrdých tobolek byla 93 %. Pokud byl emtricitabin podáván spolu s jídlem, systémová expozice emtricitabinu nebyla ovlivněna a B/F/TAF lze podávat s jídlem nebo bez jídla.

Po perorálním podání B/F/TAF s jídlem nebo bez jídla dospělým osobám infikovaným HIV-1 byly průměrné (CV%) farmakokinetické parametry více dávek emtricitabinu $C_{\max} = 2,13 \mu\text{g/ml}$ (34,7 %), $AUC_{\tau} = 12,3 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (29,2 %) a $C_{\min} = 0,096 \mu\text{g/ml}$ (37,4 %).

Po perorálním podání je tenofovir-afafenamid rychle absorbován, přičemž maximální plazmatické koncentrace jsou dosahovány za 0,5–2,0 hodiny po podání B/F/TAF. Podání tenofovir-afafenamidu se středně tučným (~600 kcal, 27 % tuku) a vysoce tučným (~800 kcal, 50 % tuku) jídlem vedlo ke zvýšení AUC_{last} o 48 % a 63 % v porovnání s podmínkami nalačno. Tyto mírné změny nejsou považovány za klinicky významné a B/F/TAF lze podávat s jídlem nebo bez jídla.

Po perorálním podání B/F/TAF s jídlem nebo bez jídla dospělým osobám infikovaným HIV-1 byly průměrné (CV%) farmakokinetické parametry více dávek tenofovir-afafenamidu $C_{\max} = 0,121 \mu\text{g/ml}$ (15,4 %), a $AUC_{\tau} = 0,142 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (17,3 %).

Distribuce

Vazba biktgraviru na proteiny lidské plazmy *in vitro* byla > 99 % (volná frakce ~0,25 %). Poměr koncentrací biktgraviru v lidské krvi ke koncentracím v plazmě *in vitro* byl 0,64.

Vazba emtricitabinu na lidské proteiny plazmy byla *in vitro* < 4 % a probíhala nezávisle na koncentraci v rozmezí 0,02 až 200 $\mu\text{g/ml}$. Při maximální koncentraci v plazmě byl průměrný poměr koncentrací v plazmě ku koncentracím v krvi ~ 1,0 a průměrný poměr koncentrací ve spermatu ku koncentracím v plazmě byl ~ 4,0.

Vazba tenofoviru na lidské plazmatické proteiny *in vitro* < 0,7 % a je nezávislá na koncentraci v rozmezí 0,01–25 $\mu\text{g/ml}$. U vzorků získaných během klinických studií byla *ex vivo* vazba tenofovir-afafenamidu na proteiny lidské plazmy přibližně 80 %.

Biotransformace

Metabolismus je hlavní cestou vylučování biktgraviru u lidí. Studie fenotypování *in vitro* ukázaly, že biktgravir je primárně metabolizován enzymy CYP3A a UGT1A1. Po perorálním podání jednorázové dávky [¹⁴C]-biktgraviru ~60 % dávky ze stolice obsahovalo nezměněnou mateřskou látku, desfluoro-hydroxy- BIC-cystein-konjugát a další méně významné oxidační metabolity. Třicet pět procent dávky se objevilo v moči a sestávalo primárně z glukuronidu biktgraviru a dalších méně významných oxidačních metabolitů a jejich konjugátů fáze II. Renální clearance nezměněné mateřské látky byla minimální.

Po podání [¹⁴C]-emtricitabinu se celá dávka emtricitabinu vyloučila močí (~86 %) a stolicí (~14 %). Třináct procent dávky emtricitabinu se objevilo v moči jako tři možné metabolity. Biotransformace emtricitabinu zahrnuje oxidaci poloviny thiolu, přičemž vzniká 3'sulfoxid diastereoisomer (~9 % dávky), a konjugaci s kyselinou glukuronovou, přičemž vzniká 2'O glukuronid (~4 % dávky). Žádné jiné metabolity nebyly identifikovatelné.

Metabolismus je hlavní cestou eliminace tenofovir-afafenamidu u lidí a podléhá mu > 80 % perorální dávky. Studie *in vitro* prokázaly, že tenofovir-afafenamid je metabolizován na tenofovir (hlavní metabolit) katepsinem A v PBMC (zahrnujících lymfocyty a další cílové buňky HIV) a makrofázích; a karboxylesterázou-1 v hepatocytech. *In vivo* je tenofovir-afafenamid hydrolyzován v buňkách na tenofovir (hlavní metabolit), který je fosforylován na aktivní metabolit tenofovir-difosfát. V klinických studiích u lidí vedla perorální dávka 25 mg tenofovir-afafenamidu k > 4násobně vyšším

koncentracím tenofovir-difosfátu v PBMC a o > 90 % nižším koncentracím tenofoviru v plazmě v porovnání s perorální dávkou 245 mg tenofovir-disoproxilu.

Eliminace

Biktegravir je primárně eliminován metabolizací v játrech. Renální exkrece intaktního biktegraviru je méně významná cesta (~1 % dávky). Poločas biktegraviru v plazmě byl 17,3 hodiny.

Emtricitabin je primárně vylučován ledvinami glomerulární filtrací a aktivní tubulární sekrecí. Poločas emtricitabinu v plazmě byl přibližně 10 hodin.

Tenofovir-alafenamid je eliminován po metabolizaci na tenofovir. Tenofovir-alafenamid a tenofovir mají medián poločasu v plazmě 0,51, resp. 32,37 hodin. Tenofovir je eliminován ledvinami glomerulární filtrací a aktivní tubulární sekrecí. Renální exkrece intaktního tenofovir-alafenamidu je vedlejší cesta metabolismu s méně než 1 % dávky eliminované v moči.

Linearita

Farmakokinetika více dávek biktegraviru je úměrná dávce v rozmezí dávky 25 až 100 mg.

Farmakokinetika více dávek emtricitabinu je úměrná dávce v rozmezí dávky 25 až 200 mg. Expozice tenofovir-alafenamidu jsou úměrné dávce v rozmezí dávky 8 mg až 125 mg.

Další zvláštní populace pacientů

Porucha funkce ledvin:

Těžká porucha funkce ledvin (odhadovaná clearance kreatininu ≥ 15 a < 30 ml/min)

Ve studiích fáze I nebyly pozorovány klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice biktegraviru, tenofovir-alafenamidu nebo tenofoviru mezi zdravými jedinci a pacienty s těžkou poruchou funkce ledvin (odhadovaná CrCl ≥ 15 a < 30 ml/min). V separátní studii fáze I hodnotící samotný emtricitabin byla průměrná systémová expozice emtricitabinu vyšší u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (CrCl < 30 ml/min) (33,7 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$) než u pacientů s normální funkcí ledvin (11,8 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$). Bezpečnost přípravku Biktarvy nebyla stanovena u pacientů s odhadovanou clearance kreatininu ≥ 15 ml/min a < 30 ml/min.

Terminální stadium onemocnění ledvin (odhadovaná clearance kreatininu < 15 ml/min)

Expozice emtricitabinu a tenofoviru u 12 pacientů v terminálním stadiu onemocnění ledvin (odhadovaná CrCl < 15 ml/min) léčených chronickou hemodialýzou, kteří ve studii GS-US-292-1825 dostávali emtricitabin/tenofovir-alafenamid v kombinaci s elvitegravirem/kobicistatem v tabletách s fixní kombinací dávek, byly významně vyšší, než u pacientů s normální funkcí ledvin. U pacientů v terminálním stadiu onemocnění ledvin léčených chronickou hemodialýzou nebyly v porovnání s pacienty s normální funkcí ledvin pozorovány žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice tenofovir-alafenamidu. V pokračovací fázi studie GS-US-292-1825 byla u pacientů v terminálním stadiu onemocnění ledvin léčených přípravkem Biktarvy zjištěna nižší C_{\min} biktegraviru v porovnání s pacienty s normální funkcí ledvin, ale tento rozdíl nebyl považován za klinicky významný. V této studii nebyly u pacientů v terminálním stadiu onemocnění ledvin léčených chronickou hemodialýzou zjištěny žádné další nežádoucí účinky (viz bod 4.8).

Nejsou k dispozici žádné farmakokinetické údaje o biktegraviru, emtricitabinu či tenofovir-alafenamidu u pacientů v terminálním stadiu onemocnění ledvin (odhadovaná CrCl < 15 ml/min) neléčených chronickou hemodialýzou. U těchto pacientů nebyla bezpečnost přípravku Biktarvy stanovena.

Porucha funkce jater

Nebyly pozorovány klinicky významné změny ve farmakokinetice biktegraviru u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater. Farmakokinetika emtricitabinu nebyla studována u pacientů s poruchou funkce jater, nicméně emtricitabin není významně metabolizován jaterními enzymy, takže vliv poruchy funkce jater by měl být omezený. Nebyly pozorovány klinicky významné změny ve

farmakokinetice tenofovir-alfafenamidu nebo jeho metabolitu tenofoviru u pacientů s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater.

Věk, pohlaví a rasa

Farmakokinetika biktgraviru, emtricitabinu a tenofoviru nebyla dostatečně vyhodnocena u starších pacientů (≥ 65 let). Analýzy populace pomocí sdružených farmakokinetických údajů z klinických studií dospělých neidentifikovaly u expozic biktgraviru, emtricitabinu nebo tenofovir-alfafenamidu žádné klinicky významné rozdíly z důvodu věku, pohlaví nebo rasy.

Pediatrická populace

Průměrná C_{max} biktgraviru a expozice emtricitabinu a tenofovir-alfafenamidu (AUC a/nebo C_{max}) dosažené u 50 dětí ve věku od 6 do < 12 let (≥ 25 kg), které dostávaly dávku 50 mg/200 mg/25 mg B/F/TAF, a u 22 dětí ve věku ≥ 2 let (≥ 14 až < 25 kg), které dostávaly dávku 30 mg/120 mg/15 mg B/F/TAF, byla ve studii GS-US-380-1474 obecně vyšší než expozice u dospělých. Expozice biktgraviru, emtricitabinu a tenofovir-alfafenamidu a tenofoviru u dětí, dospívajících a dospělých jsou uvedeny v tabulce 5.

Tabulka 5: Expozice biktgraviru, emtricitabinu a tenofovir-alfafenamidu a tenofoviru u dětí, dospívajících a dospělých

	Děti ve věku ≥ 2 let ≥ 14 až < 25 kg ^a	Děti ve věku 6 až < 12 let ≥ 25 kg ^a	Dospívající ve věku 12 až < 18 let ≥ 25 kg ^a	Dospělí ^b
	B/F/TAF (30 mg/120 mg/15 mg)	B/F/TAF (50 mg/200 mg/25 mg)		
	n = 12	n = 25	n = 24	n = 77
BIC				
AUC_{tau} (ng•h/ml)	108 364,5 (22,9)	121 034,2 (36,4)	109 668,1 (30,6)	94 227,1 (34,7)
C_{max} (ng/ml)	10 040,0 (19,9)	10 988,8 (28,3)	8 087,1 (29,9)	6 801,6 (30,1)
C_{tau} (ng/ml)	1 924,5 (78,3) ^c	2 366,6 (78,8) ^d	2 327,4 (48,6)	2 256,7 (47,3) ^g
FTC				
AUC_{tau} (ng•h/ml)	14 991,2 (21,9)	17 565,1 (36,9)	13 579,1 (21,7)	12 293,6 (29,2)
C_{max} (ng/ml)	3 849,2 (34,7)	3 888,4 (31,0)	2 689,2 (34,0)	2 127,0 (34,7)
C_{tau} (ng/ml)	210,3 (242,9) ^c	226,7 (322,8) ^d	64,4 (25,0)	96,0 (37,4) ^h
TAF				
AUC_{tau} (ng•h/ml)	305,4 (42,6)	434,5 (94,9) ^e	347,9 (113,2) ^f	229,3 (63,0)
C_{max} (ng/ml)	413,8 (31,0)	581,8 (99,9) ^d	333,9 (110,6)	276,5 (62,4)
C_{tau} (ng/ml)	N/A	N/A	N/A	N/A
TFV				
AUC_{tau} (ng•h/ml)	326,6 (23,8)	427,7 (28,5)	333,5 (31,5)	292,6 (27,4) ⁱ
C_{max} (ng/ml)	21,9 (29,2)	35,5 (89,0)	24,0 (64,2)	15,2 (26,1) ⁱ
C_{tau} (ng/ml)	10,3 (30,5) ^c	14,0 (30,2) ^d	11,1 (32,4)	10,6 (28,5) ⁱ

BIC = biktgravir; FTC = emtricitabin; TAF = tenofovir-alfafenamid-fumarát; TFV = tenofovir

N/A = neaplikuje se; %CV = variační koeficient v procentech

Data jsou uvedena jako průměr (%CV).

a Intenzivní FK údaje ze studie GS-US-380-1474

b Intenzivní FK údaje ze studií GS-US-380-1489, GS-US-380-1490, GS-US-380-1844, GS-US-380-1878 pro expozice BIC, FTC a TAF FK a FK údaje o populaci ze studií GS-US-292-0104 a GS-US-292-0111 pro expozice TFV FK

c n = 11

d n = 24

e n = 22

f n = 23

g n = 75

h n = 74

i n = 841

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Biktegravir nevykazoval mutagenní ani klastogenní účinky v konvenčních testech genotoxicity.

Biktegravir nevykazoval kancerogenní účinky v 6měsíční studii na transgenních myších rasH2 (při dávkách až 100 mg/kg/den u samců a 300 mg/kg/den u samic, což mělo za následek u samců přibližně 15násobně vyšší expozice a u samic přibližně 23násobně vyšší expozice než expozice u lidí při doporučené dávce) ani ve 2leté studii na potkanech (při dávkách až 300 mg/kg/den, které měly za následek expozice přibližně 31násobně vyšší než expozice u lidí).

Studie biktegraviru u opic ukázaly, že primárním cílovým orgánem toxicity jsou játra. Hepatobiliární toxicita byla popsána v 39týdenní studii při dávce 1000 mg/kg/den, která měla za následek přibližně 16krát vyšší expozice než expozice u lidí při doporučené dávce, a byla částečně reverzibilní po 4týdenním období zotavování.

Studie s biktegravirem u zvířat neukázaly žádnou známku teratogenity nebo účinek na reprodukční funkci. U potomků samic králíků a potkanů léčených v období březosti biktegravirem se neobjevily žádné toxikologicky významné účinky na cílové parametry vývoje.

Neklinické údaje u emtricitabinu získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu a reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Bylo prokázáno, že emtricitabin má nízký kancerogenní potenciál u myši a potkanů.

Neklinické studie s tenofovir-afafenamidem u potkanů a psů odhalily, že kosti a ledviny jsou primárními cílovými orgány toxicity. Kostní toxicita byla pozorována jako snížená kostní minerální densita u potkanů a psů při expozicích tenofovirem minimálně 43krát vyšších než jaké jsou očekávány po podání B/F/TAF. Minimální infiltrace histiocytů byla přítomna v oku psů při expozicích tenofovirem-afafenamidu a tenofovirem přibližně 14krát, resp. 43krát vyšších, než jsou expozice očekávané po podání B/F/TAF.

Tenofovir-afafenamid nevykazoval mutagenní ani klastogenní účinky v konvenčních testech genotoxicity.

Protože expozice tenofovirem u potkanů a myši po podání tenofovirem-afafenamidu je oproti tenofovirem-disoproxilenu nižší, byly studie kancerogenity a perinatální a postnatální studie u potkanů provedeny pouze s tenofovirem-disoproxilem. V konvenčních studiích kancerogenního potenciálu a reprodukční a vývojové toxicity nebylo zjištěno žádné zvláštní riziko pro člověka. Studie reprodukční toxicity u potkanů a králíků neprokázaly vliv na páření, fertilitu, březost nebo na parametry plodu. Ve studii perinatální a postnatální toxicity však tenofovirem-disoproxilenu snížil index životaschopnosti a tělesnou hmotnost mláďat při maternálně toxických dávkách.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Mikrokrytalická celulóza (E 460)

Sodná sůl kroskarmelózy (E 468)

Magnesium-stearát (E 470b)

Potahová vrstva tablety

Polyvinylalkohol (E 203)

Oxid titaničitý (E 171)

Makrogol (E 1521)

Mastek (E 553b)

Červený oxid železitý (E 172)

Černý oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Lahvička

3 roky

Blistr

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Lahvička

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce. Nepoužívejte, pokud je uzávěr garantující neporušenost obalu na uzávěru lahvičky poškozený nebo chybí.

Blistr

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Nepoužívejte, pokud je fólie blistru porušená nebo protržená.

6.5 Druh obalu a obsah balení

K dispozici jsou následující varianty balení:

Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg tablety a Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg tablety jsou baleny v bílé lahvičce z polyethylenu s vysokou hustotou (HDPE) s polypropylenovým dětským bezpečnostním uzávěrem se závitkem, s indukční hliníkovou těsnicí vložkou obsahující 30 potahovaných tablet. Každá lahvička obsahuje vysoušedlo silikagel a polyesterovou vatou.

- Krabička obsahující 1 lahvičku s 30 potahovanými tabletami.
- Krabička obsahující 90 (3 lahvičky po 30) potahovaných tablet.

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg: blistry vyrobené z polyvinylchloridové/polyethylenové/polychlorotrifluoroethylenové (PVC/PE/PCTFE) fólie uzavřené krycím materiálem z hliníkové fólie a opatřené molekulárním vysoušecím sítím v každé dutině blistru.

- Krabička obsahující 30 potahovaných tablet (4 blistry obsahující 7 potahovaných tablet a 1 blister obsahující 2 potahované tablety).
- Krabička obsahující 90 (3 blistrová balení po 30) potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/18/1289/001
EU/1/18/1289/002
EU/1/18/1289/003
EU/1/18/1289/004
EU/1/18/1289/005
EU/1/18/1289/006

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21. června 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU

OZNAČENÍ NA LAHVIČCE A KRABIČCE

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg potahované tablety
bictegravirum/emtricitabinum/tenofovirum alafenamidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje bictegravirum natricum v množství odpovídajícím bictegravirum 30 mg, emtricitabinum 120 mg a tenofoviri alafenamidi fumaras v množství odpovídajícím tenofovirum alafenamidum 15 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

30 potahovaných tablet

90 (3 lahvičky po 30) potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce.**

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/18/1289/005 30 potahovaných tablet
EU/1/18/1289/006 90 (3 lahvičky po 30) potahovaných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg [pouze na vnějším obalu]

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem. [Pouze na vnějším obalu]

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU

OZNAČENÍ NA LAHVIČCE A KRABIČCE

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg potahované tablety
bictegravirum/emtricitabinum/tenofovirum alafenamidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje bictegravirum natricum v množství odpovídajícím bictegravirum 50 mg, emtricitabinum 200 mg a tenofoviri alafenamidi fumaras v množství odpovídajícím tenofovirum alafenamidum 25 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

30 potahovaných tablet

90 (3 lahvičky po 30) potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce.**

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/18/1289/001 30 potahovaných tablet
EU/1/18/1289/002 90 (3 lahvičky po 30) potahovaných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg [pouze na vnějším obalu]

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem. [Pouze na vnějším obalu]

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN
[Pouze na vnějším obalu]

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA PRO BLISTRY (30 tablet)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg potahované tablety
bictegravirum/emtricitabinum/tenofovirum alafenamidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje bictegravirum natricum v množství odpovídajícím bictegravirum 50 mg, emtricitabinum 200 mg a tenofoviri alafenamidi fumaras v množství odpovídajícím tenofovirum alafenamidum 25 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

30 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/18/1289/003 30 potahovaných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Biktarvy [pouze na vnějším obalu]

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA PRO VÍCEČETNÉ BALENÍ BLISTRŮ (VČETNĚ BLUE BOX)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg potahované tablety
bictegravirum/emtricitabinum/tenofovirum alafenamidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje bictegravirum natricum v množství odpovídajícím bictegravirum 50 mg, emtricitabinum 200 mg a tenofoviri alafenamidi fumaras v množství odpovídajícím tenofovirum alafenamidum 25 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Vícečetné balení: 90 (3 blistrová balení po 30) potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/18/1289/004 90 (3 blistrová balení po 30) potahovaných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Biktarvy [pouze na vnějším obalu]

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNITŘNÍ KRABÍČKA PRO VÍCEČETNÉ BALENÍ BLISTRŮ (BEZ BLUE BOX)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg potahované tablety
bictegravirum/emtricitabinum/tenofovirum alafenamidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje bictegravirum natricum v množství odpovídajícím bictegravirum 50 mg, emtricitabinum 200 mg a tenofoviri alafenamidi fumaras v množství odpovídajícím tenofovirum alafenamidum 25 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

30 potahovaných tablet. Součást vícečetného balení. Nelze prodávat samostatně.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/18/1289/004 90 (3 blistrová balení po 30) potahovaných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Biktarvy [pouze na vnějším obalu]

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR (blistry se 7 tabletami)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg potahované tablety
bictegravirum/emtricitabinum/tenofovirum alafenamidum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Gilead Sciences Ireland UC

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. JINÉ

Po
Út
St
Čt
Pá
So
Ne

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR (blistry se 2 tabletami)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg potahované tablety
bictegravirum/emtricitabinum/tenofovirum alafenamidum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Gilead Sciences Ireland UC

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. JINÉ

Den Zahrnuje podtržené prázdné místo.

Den Zahrnuje podtržené prázdné místo.

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg potahované tablety bictegravirum/emtricitabinum/tenofovirum alafenamidum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Pokud byl přípravek Biktarvy předepsán Vašemu dítěti, vezměte prosím na vědomí, že všechny informace uvedené v této příbalové informaci jsou určeny Vašemu dítěti (v tomto případě čtete „Vaše dítě“ namísto „Vy“).

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Biktarvy a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Biktarvy užívat
3. Jak se přípravek Biktarvy užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Biktarvy uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Biktarvy a k čemu se používá

Přípravek Biktarvy obsahuje tři léčivé látky:

- **biktegravir**, antiretrovirový přípravek ze skupiny inhibitorů integrázy (integrase strand transfer inhibitor, INSTI)
- **emtricitabin**, antiretrovirový přípravek ze skupiny nukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy (nucleoside reverse transcriptase inhibitor, NRTI)
- **tenofovir-alafenamid**, antiretrovirový přípravek ze skupiny nukleotidových inhibitorů reverzní transkriptázy (nucleotide reverse transcriptase inhibitor, NtRTI)

Přípravek Biktarvy je jedna tableta pro léčbu infekce virem lidské imunitní nedostatečnosti (HIV-1) u dospělých, dospívajících a dětí ve věku 2 let nebo starších s tělesnou hmotností nejméně 14 kg.

Přípravek Biktarvy snižuje množství viru HIV ve Vašem těle. Tím se zlepší Váš imunitní systém a sníží riziko vzniku onemocnění souvisejících s infekcí virem HIV.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Biktarvy užívat

Neužívejte přípravek Biktarvy

- **jestliže jste alergický(á) na biktegravir, emtricitabin, tenofovir-alafenamid** nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

- **jestliže v současné době užíváte některé z následujících léků:**
 - **rifampicin**, přípravek užívaný k léčbě některých bakteriálních infekcí, jako je tuberkulóza
 - **třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*)**, rostlinný přípravek užívaný k léčbě deprese a úzkosti, nebo přípravky, které ji obsahují.

→ Platí-li pro Vás kterýkoli z výše uvedených bodů, **neužívejte přípravek Biktarvy a ihned informujte svého lékaře.**

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Biktarvy se porad'te se svým lékařem:

- **Jestliže máte problémy s játry nebo jste prodělal(a) onemocnění jater, včetně hepatitidy (zánětu jater).** U pacientů s jaterním onemocněním, včetně chronické hepatitidy B nebo C, kteří jsou léčeni antiretrovirotiky, je vyšší riziko závažných a potenciálně smrtelných jaterních komplikací. Jestliže máte infekci virem hepatitidy B, Váš lékař pečlivě zváží, jaký léčebný režim je pro Vás nejlepší.
 - **Jestliže máte infekci virem hepatitidy B.** Jaterní problémy se mohou zhoršit poté, co přestanete přípravek Biktarvy užívat.
- Nepřestávejte užívat přípravek Biktarvy, jestliže máte hepatitidu B, Nejprve se porad'te se svým lékařem. Další podrobnosti viz bod 3, *Nepřestávejte užívat přípravek Biktarvy.*
- **Jestliže trpíte onemocněním ledvin nebo jestliže vyšetření ukazuje na problémy s ledvinami.** Při zahájení a během léčby přípravkem Biktarvy, Vám může lékař provádět krevní testy, aby sledoval funkci Vašich ledvin.

Během užívání přípravku Biktarvy

Jakmile začnete užívat přípravek Biktarvy, sledujte:

- **známky zánětu nebo infekce**
- **bolest kloubů, ztuhlost nebo problémy s kostmi**

→ **Jestliže zaznamenáte kterýkoli z těchto příznaků, sdělte to ihned svému lékaři.** Pro více informací si přečtete bod 4 *Možné nežádoucí účinky.*

Při dlouhodobém užívání by mohlo k problémům s ledvinami dojít (viz *Upozornění a opatření*).

Tento přípravek neléčí infekci HIV. I při užívání přípravku Biktarvy se mohou dále vyvíjet infekce nebo jiná onemocnění související s infekcí HIV.

Děti a dospívající

Tento léčivý přípravek nepodávejte dětem mladším 2 let nebo s tělesnou hmotností nižší než 14 kg bez ohledu na věk. Použití přípravku Biktarvy u dětí mladších 2 let nebo s tělesnou hmotností nižší než 14 kg nebylo dosud zkoumáno. Pro děti s tělesnou hmotností 25 kg nebo vyšší jsou k dispozici potahované tablety přípravku Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg.

Další léčivé přípravky a přípravek Biktarvy

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Přípravek Biktarvy a jiné léčivé přípravky na sebe mohou vzájemně působit. Následkem toho může být ovlivněna hladina přípravku Biktarvy nebo jiných přípravků v krvi. To může způsobit, že léčivé přípravky přestanou správně působit nebo že se zhorší

některé nežádoucí účinky. V některých případech může Váš lékař změnit dávkování přípravků a bude kontrolovat jejich hladiny v krvi.

Léky, které nesmí být nikdy užívány společně s přípravkem Biktarvy:

- **rifampicin**, přípravek užívaný k léčbě některých bakteriálních infekcí, jako je tuberkulóza
- **třezalka tečkovaná** (*Hypericum perforatum*), rostlinný přípravek užívaný k léčbě deprese a úzkosti, nebo přípravky, které ji obsahují.

→ Pokud užíváte některý z těchto léků, **neužívejte přípravek Biktarvy a ihned informujte svého lékaře.**

Informujte svého lékaře, jestliže užíváte:

- **léky užívané k léčbě infekce HIV a/nebo hepatitidy B**, které obsahují:
 - adefovir-dipivoxil, atazanavir, biktgravir, emtricitabin, lamivudin, tenofovir-alafenamid nebo tenofovir-disoproxil
- **antibiotika užívaná k léčbě bakteriálních infekcí**, která obsahují:
 - azithromycin, klarithromycin, rifabutín nebo rifapentín
- **antikonzulziva** užívaná k léčbě epilepsie, která obsahují:
 - karbamazepin, oxkarbazepin, fenobarbital nebo fenytoin
- **imunopresiva** užívaná k potlačení imunitní odpovědi těla po transplantaci, která obsahují cyklosporin
- **léky k hojení žaludečních vředů, které obsahují sukralfát**

→ **Informujte svého lékaře, pokud užíváte kterýkoli z těchto léků.** Neukončujte léčbu bez konzultace se svým lékařem.

Poradte se s lékařem nebo lékárníkem, pokud užíváte:

- **antacida** k léčbě žaludečních vředů, pálení žáhy nebo refluxní choroby jícnu (pronikání kyselého obsahu žaludku zpět do jícnu), která obsahují hydroxid hlinitý a/nebo hořečnatý
- **doplňky stravy obsahující minerály** nebo **vitamíny**, které obsahují hořčík nebo železo

→ Pokud užíváte některé z těchto přípravků, **poradte se před užíváním přípravku Biktarvy se svým lékařem nebo lékárníkem.**

Antacida a doplňky stravy obsahující hořčík: Užíjte přípravek Biktarvy nejméně 2 hodiny **před** užitím antacid nebo doplňků stravy obsahujících hliník a/nebo hořčík. Nebo můžete užít přípravek Biktarvy nejméně 2 hodiny **poté** společně s jídlem.

Doplňky stravy obsahující železo: Užíjte přípravek Biktarvy nejméně 2 hodiny **před** užitím doplňků stravy obsahujících železo, nebo je můžete užít současně s jídlem.

Těhotenství a kojení

- Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná nebo plánujete otěhotnět, poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.
- Pokud otěhotníte, informujte o tom neprodleně svého lékaře a zeptejte se ho na potenciální přínosy a rizika antiretrovirové léčby pro Vás a Vaše dítě.

Pokud jste v průběhu těhotenství užívala přípravek Biktarvy, může lékař požadovat v zájmu sledování vývoje dítěte pravidelné krevní a jiné diagnostické testy. U dětí, jejichž matky užívaly v průběhu těhotenství nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (NRTI), převažuje přínos ochrany před HIV nad rizikem nežádoucích účinků.

V průběhu léčby přípravkem Biktarvy nekojte, protože některé léčivé látky obsažené v tomto léku jsou přenášeny do mateřského mléka. U žen infikovaných HIV se kojení **nedoporučuje**, protože infekce HIV se mateřským mlékem může přenést na dítě. Pokud kojíte nebo o kojení uvažujete, **poradte se co nejdříve se svým lékařem.**

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Biktarvy může způsobovat závratě. Pocítíte-li při užívání přípravku Biktarvy závratě, neříd'te dopravní prostředek, nejezd'te na kole ani neobsluhujte žádné přístroje nebo stroje.

Přípravek Biktarvy obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Biktarvy užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

K dispozici jsou dvě síly tablet přípravku Biktarvy. Lékař Vám předepíše vhodnou tabletu pro Váš věk a tělesnou hmotnost.

Doporučená dávka přípravku je:

Děti ve věku 2 let a starší s tělesnou hmotností nejméně 14 kg, ale nižší než 25 kg: jedna tableta denně s jídlem nebo bez něj (jedna tableta o síle 30 mg/120 mg/15 mg).

Vzhledem k hořké chuti se nedoporučuje potahované tablety kousat nebo drtit. Máte-li potíže se spolknutím tablety vcelku, můžete ji rozdělit na poloviny a užít jednu polovinu po druhé, čímž zajistíte, že užijete celou dávku. Rozdělené tablety neuchovávejte.

Dělicí rýha na tabletě slouží pouze k rozlomení tablety, pokud má Vaše dítě potíže se spolknutím tablety vcelku.

Vícečetné balení na 90 dní obsahuje tři balení, každé na 30 dní.

→ Porad'te se s lékařem nebo lékárníkem, pokud užíváte:

- **antacida** k léčbě žaludečních vředů, pálení žáhy nebo refluxní choroby jícnu, která obsahují hydroxid hlinitý a/nebo hořečnatý
 - **doplňky stravy** obsahující minerály nebo **vitamíny**, které obsahují hořčík nebo železo
- **Více informací** o užívání těchto léků s přípravkem Biktarvy viz bod 2.

Pokud jste léčen(a) dialýzou, užívejte každodenní dávku přípravku Biktarvy po dokončení dialýzy.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Biktarvy, než jste měl(a)

Pokud užijete větší než doporučenou dávku přípravku Biktarvy, může se zvýšit riziko možných nežádoucích účinků tohoto léku (viz bod 4 *Možné nežádoucí účinky*).

Vyhledejte ihned svého lékaře nebo nejbližší lékařskou pohotovost a požádejte o radu. Vezměte s sebou lahvičku nebo krabičku s tabletami, abyste mohl(a) ukázat, co jste užil(a).

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Biktarvy

Je důležité, abyste nevynechal(a) žádnou dávku přípravku Biktarvy.

Jestliže jste vynechal(a) dávku přípravku Biktarvy:

- **Jestliže si vzpomenete do 18 hodin** od doby, kdy přípravek Biktarvy obvykle užíváte, vezměte si tabletu co nejdříve. Další dávku užijte v obvyklou dobu.

- **Jestliže si vzpomenete až za 18 hodin nebo více** od doby, kdy přípravek Biktarvy obvykle užíváte, pak vynechanou dávku neberte. Vyčkejte a užíjte následující dávku v obvyklou dobu.

Zvracíte-li méně než 1 hodinu po užití přípravku Biktarvy, užíjte další tabletu. Zvracíte-li za více než 1 hodinu po užití přípravku Biktarvy, není potřeba užívat další tabletu až do doby, kdy máte užít svou další pravidelnou dávku.

Nepřestávejte užívat přípravek Biktarvy

Nepřestávejte užívat přípravek Biktarvy, aniž byste informoval(a) svého lékaře. Ukončení léčby přípravkem Biktarvy může nepříznivě ovlivnit odpověď na budoucí léčbu. Jestliže léčbu přípravkem Biktarvy z nějakého důvodu ukončíte, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete znovu užívat tablety přípravku Biktarvy.

Jestliže Vám zásoba přípravku Biktarvy začne docházet, obstarajte si včas další přípravek od svého lékaře nebo lékárníka. Je to velmi důležité, neboť množství viru se může při přerušení užívání přípravku, a to i na krátkou dobu, významně zvýšit. Může pak být obtížnější onemocnění léčit.

Trpíte-li jak infekcí HIV, tak hepatitidou B, je obzvláště důležité neukončovat léčbu přípravkem Biktarvy, aniž byste to nejdříve konzultoval(a) se svým lékařem. V období několika měsíců po ukončení léčby může být nezbytné provést krevní testy. U některých pacientů s pokročilým jaterním onemocněním nebo cirhózou jater se ukončení léčby nedoporučuje, protože to může vést ke zhoršení hepatitidy, které může být život ohrožující.

→ **Ihned informujte svého lékaře** o nových nebo neobvyklých příznacích, které zaznamenáte po ukončení léčby, zvláště o příznacích, které byste spojoval(a) s infekcí hepatitidy B.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Možné závažné nežádoucí účinky: ihned informujte svého lékaře

- **Jakékoliv známky zánětu nebo infekce.** U některých pacientů s infekcí HIV v pokročilém stádiu (AIDS) a anamnézou oportunních infekcí (infekce objevující se u lidí se slabým imunitním systémem) se mohou známky a příznaky zánětu z dřívějších infekcí objevit brzy po zahájení léčby HIV. Předpokládá se, že tyto příznaky jsou zapříčiněny zlepšením imunitní odpovědi celého organismu, což umožňuje tělu bojovat s infekcí, která mohla být přítomna i bez zřetelných příznaků.
- **Autoimunitní poruchy,** při nichž imunitní systém napadá zdravou tělesnou tkáň, se mohou také objevit poté, co začnete užívat léky k léčbě infekce HIV. Autoimunitní poruchy se mohou objevit měsíce po zahájení léčby. Sledujte jakékoli příznaky infekce nebo jiné příznaky, jako je:
 - svalová slabost,
 - slabost začínající v rukou a nohou a směřující nahoru k trupu,
 - bušení srdce, třes nebo zvýšená aktivita.

→ **Jestliže zaznamenáte známky a příznaky zánětu nebo infekce, ihned informujete svého lékaře.**

Časté nežádoucí účinky

(mohou postihnout méně než 1 z 10 pacientů)

- deprese
- neobvyklé sny
- bolest hlavy
- závratě
- průjem
- pocit na zvracení
- únava

Méně časté nežádoucí účinky

(mohou postihnout méně než 1 ze 100 pacientů)

- anemie
- zvracení
- bolesti břicha
- problémy s trávením vedoucí k nepříjemným pocitům po jídle
- nadýmání
- otoky obličeje, rtů, jazyka nebo hrdla
- svědění
- vyrážka
- kopřivka
- bolest kloubů
- sebevražedné myšlenky a pokus o sebevraždu (zejména u pacientů, kteří měli dříve depresi či psychické problémy)
- úzkost
- poruchy spánku

Krevní testy mohou také ukázat:

- vyšší hladiny látek zvaných bilirubin a/nebo sérový kreatinin v krvi

Vzácné nežádoucí účinky

(mohou postihnout až 1 z 1 000 pacientů)

- Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS) je závažný život ohrožující stav, který obvykle začíná příznaky podobnými chřipce. O několik dní později se objeví další příznaky, včetně:
 - bolestivé červené nebo purpurové kůže, která vypadá jako spálená a olupuje se
 - puchýřů na kůži, v ústech, nosu a na pohlavních orgánech
 - červených, bolestivých, slzících očí

→ Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z těchto příznaků, okamžitě přerušete léčbu a ihned informujte svého lékaře.

→ Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků v závažné míře, informujte svého lékaře.

Jiné účinky, které se mohou vyskytnout během léčby HIV

Frekvence následujících nežádoucích účinků není známa (frekvenci z dostupných údajů nelze určit).

- **Problémy s kostmi.** U některých pacientů užívajících kombinované antiretrovirové přípravky, jako je přípravek Biktarvy, se může vyvinout onemocnění kostí nazývané *osteonekróza* (odumírání kostní tkáně následkem ztráty krevního zásobení kosti). Dlouhodobé užívání léků tohoto typu, užívání kortikosteroidů, pití alkoholu, velmi slabý imunitní systém a nadváha jsou některými z mnoha rizikových faktorů pro rozvoj tohoto onemocnění. Známkami osteonekrózy jsou:
 - ztuhlost kloubů
 - bolesti kloubů (zejména v kyčelním, kolenním, ramenním)
 - potíže při pohybu

→ Jestliže se u Vás vyskytne kterýkoliv z těchto příznaků, informujte svého lékaře.

Během léčby HIV může dojít ke zvýšení tělesné hmotnosti a zvýšení hladin lipidů (tuků) a glukózy v krvi. To je částečně spojeno se zlepšením zdravotního stavu a životním stylem a v případě lipidů v krvi někdy se samotnou léčbou HIV. Váš lékař bude provádět vyšetření, aby tyto změny zjistil.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Biktarvy uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a lahvičce nebo blistrech za {EXP}. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce. Nepoužívejte, pokud je ochranný prvek proti manipulaci na uzávěru lahvičky poškozený nebo chybí.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Biktarvy obsahuje

Léčivými látkami jsou bictegravirum, emtricitabinum a tenofovirum alafenamidum. Jedna tableta přípravku Biktarvy obsahuje bictegravirum natricum v množství odpovídajícím bictegravirum 30 mg, emtricitabinum 120 mg a tenofoviri alafenamidi fumaras v množství odpovídajícím tenofovirum alafenamidum 15 mg.

Dalšími složkami jsou

Jádro tablety

Mikrokrytalická celulóza (E 460), sodná sůl kroskarmelózy (E 468), stearat hořečnatý (E 470b).

Potahová vrstva tablety

Polyvinylalkohol (E 203), oxid titaničitý (E 171), makrogol (E 1521), mastek (E 553b), červený oxid železitý (E 172), černý oxid železitý (E 172).

Jak přípravek Biktarvy vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg potahované tablety jsou růžové tablety ve tvaru tobolky, na jedné straně tablety je vyraženo „BVY“ a na druhé straně tablety je dělicí rýha.

Tablety jsou dodávány v lahvičce. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Přípravek Biktarvy je dodáván v lahvičkách obsahujících 30 tablet a v balení obsahujícím 3 lahvičky, z nichž každá obsahuje 30 tablet. Každá lahvička obsahuje silikagelové vysoušedlo, které musí být uchováno v lahvičce, protože pomáhá chránit tablety. Vysoušedlo silikagel je obsaženo v samostatném sáčku nebo nádobce a není určeno k vnitřnímu užití.

Držitel rozhodnutí o registraci

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irsko

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

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

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována .

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese: <http://www.ema.europa.eu>.

Příbalová informace: informace pro uživatele

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg potahované tablety bictegravirum/emtricitabinum/tenofovirum alafenamidum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Pokud byl přípravek Biktarvy předepsán Vašemu dítěti, vezměte prosím na vědomí, že všechny informace uvedené v této příbalové informaci jsou určeny Vašemu dítěti (v tomto případě čtete „Vaše dítě“ namísto „Vy“).

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Biktarvy a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Biktarvy užívat
3. Jak se přípravek Biktarvy užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Biktarvy uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Biktarvy a k čemu se používá

Přípravek Biktarvy obsahuje tři léčivé látky:

- **biktegravir**, antiretrovirový přípravek ze skupiny inhibitorů integrázy (integrase strand transfer inhibitor, INSTI)
- **emtricitabin**, antiretrovirový přípravek ze skupiny nukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy (nucleoside reverse transcriptase inhibitor, NRTI)
- **tenofovir-alafenamid**, antiretrovirový přípravek ze skupiny nukleotidových inhibitorů reverzní transkriptázy (nucleotide reverse transcriptase inhibitor, NtRTI)

Přípravek Biktarvy je jedna tableta pro léčbu infekce virem lidské imunitní nedostatečnosti (HIV-1) u dospělých, dospívajících a dětí ve věku 2 let nebo starších s tělesnou hmotností nejméně 14 kg.

Přípravek Biktarvy snižuje množství viru HIV ve Vašem těle. Tím se zlepší Váš imunitní systém a sníží riziko vzniku onemocnění souvisejících s infekcí virem HIV.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Biktarvy užívat

Neužívejte přípravek Biktarvy

- **jestliže jste alergický(á) na biktegravir, emtricitabin, tenofovir-alafenamid** nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

- **jestliže v současné době užíváte některé z následujících léků:**
 - **rifampicin**, přípravek užívaný k léčbě některých bakteriálních infekcí, jako je tuberkulóza
 - **třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*)**, rostlinný přípravek užívaný k léčbě deprese a úzkosti, nebo přípravky, které ji obsahují.

→ Platí-li pro Vás kterýkoli z výše uvedených bodů, **neužívejte přípravek Biktarvy a ihned informujte svého lékaře.**

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Biktarvy se porad'te se svým lékařem:

- **Jestliže máte problémy s játry nebo jste prodělal(a) onemocnění jater, včetně hepatitidy (zánětu jater).** U pacientů s jaterním onemocněním, včetně chronické hepatitidy B nebo C, kteří jsou léčeni antiretrovirotiky, je vyšší riziko závažných a potenciálně smrtelných jaterních komplikací. Jestliže máte infekci virem hepatitidy B, Váš lékař pečlivě zváží, jaký léčebný režim je pro Vás nejlepší.
 - **Jestliže máte infekci virem hepatitidy B.** Jaterní problémy se mohou zhoršit poté, co přestanete přípravek Biktarvy užívat.
- Nepřestávejte užívat přípravek Biktarvy, jestliže máte hepatitidu B. Nejprve se porad'te se svým lékařem. Další podrobnosti viz bod 3 *Nepřestávejte užívat přípravek Biktarvy.*
- **Jestliže trpíte onemocněním ledvin nebo jestliže vyšetření ukazuje na problémy s ledvinami.** Při zahájení a během léčby přípravkem Biktarvy Vám může lékař provádět krevní testy, aby sledoval funkci Vašich ledvin.

Během užívání přípravku Biktarvy

Jakmile začnete užívat přípravek Biktarvy, sledujte:

- **známky zánětu nebo infekce**
- **bolest kloubů, ztuhlost nebo problémy s kostmi**

→ **Jestliže zaznamenáte kterýkoli z těchto příznaků, sdělte to ihned svému lékaři.** Pro více informací si přečtete bod 4 *Možné nežádoucí účinky.*

Při dlouhodobém užívání by mohlo k problémům s ledvinami dojít (viz *Upozornění a opatření*).

Tento přípravek neléčí infekci HIV. I při užívání přípravku Biktarvy se mohou dále vyvíjet infekce nebo jiná onemocnění související s infekcí HIV.

Děti a dospívající

Tento léčivý přípravek nepodávejte dětem a dospívajícím s tělesnou hmotností nižší než 25 kg bez ohledu na věk. Pro děti od 2 let s tělesnou hmotností minimálně 14 kg, ale méně než 25 kg, jsou k dispozici potahované tablety přípravku Biktarvy o síle 30 mg/120 mg/15 mg. Použití přípravku Biktarvy u dětí mladších 2 let nebo s tělesnou hmotností nižší než 14 kg nebylo dosud zkoumáno.

Další léčivé přípravky a přípravek Biktarvy

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Přípravek Biktarvy a jiné léčivé přípravky na sebe mohou vzájemně působit. Následkem toho může být ovlivněna hladina přípravku Biktarvy nebo jiných přípravků v krvi. To může způsobit, že léčivé přípravky přestanou správně působit nebo že se zhorší

některé nežádoucí účinky. V některých případech může Váš lékař změnit dávkování přípravků a bude kontrolovat jejich hladiny v krvi.

Léky, které nesmí být nikdy užívány společně s přípravkem Biktarvy:

- **rifampicin**, přípravek užívaný k léčbě některých bakteriálních infekcí, jako je tuberkulóza
- **třezalka tečkovaná** (*Hypericum perforatum*), rostlinný přípravek užívaný k léčbě deprese a úzkosti, nebo přípravky, které ji obsahují.

→ Pokud užíváte některý z těchto léků, **neužívejte přípravek Biktarvy a ihned informujte svého lékaře.**

Informujte svého lékaře, jestliže užíváte:

- **léky užívané k léčbě infekce HIV a/nebo hepatitidy B**, které obsahují:
 - adefovir-dipivoxil, atazanavir, biktegravir, emtricitabin, lamivudin, tenofovir-alafenamid nebo tenofovir-disoproxil
- **antibiotika užívaná k léčbě bakteriálních infekcí**, která obsahují:
 - azithromycin, klarithromycin, rifabutin nebo rifapentin
- **antikonzulziva** užívaná k léčbě epilepsie, která obsahují:
 - karbamazepin, oxkarbazepin, fenobarbital nebo fenytoin
- **imunopresiva** užívaná k potlačení imunitní odpovědi těla po transplantaci, která obsahují cyklosporin
- **léky k hojení žaludečních vředů**, které obsahují sukralfát

→ **Informujte svého lékaře, pokud užíváte kterýkoli z těchto léků.** Neukončujte léčbu bez konzultace se svým lékařem.

Poradte se s lékařem nebo lékárníkem, pokud užíváte:

- **antacida** k léčbě žaludečních vředů, pálení žáhy nebo refluxní choroby jícnu (pronikání kyselého obsahu žaludku zpět do jícnu), která obsahují hydroxid hlinitý a/nebo hořečnatý
- **doplňky stravy obsahující minerály** nebo **vitamíny**, které obsahují hořčík nebo železo

→ Pokud užíváte některé z těchto přípravků, **poradte se před užíváním přípravku Biktarvy se svým lékařem nebo lékárníkem.**

Antacida a doplňky stravy obsahující hořčík: Užíjte přípravek Biktarvy nejméně 2 hodiny **před** užitím antacid nebo doplňků stravy obsahujících hliník a/nebo hořčík. Nebo můžete užít přípravek Biktarvy nejméně 2 hodiny **poté** společně s jídlem.

Doplňky stravy obsahující železo: Užíjte přípravek Biktarvy nejméně 2 hodiny **před** užitím doplňků stravy obsahujících železo, nebo je můžete užít současně s jídlem.

Těhotenství a kojení

- Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná nebo plánujete otěhotnět, poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.
- Pokud otěhotníte, informujte o tom neprodleně svého lékaře a zeptejte se ho na potenciální přínosy a rizika antiretrovirové léčby pro Vás a Vaše dítě.

Pokud jste v průběhu těhotenství užívala přípravek Biktarvy, může lékař požadovat v zájmu sledování vývoje dítěte pravidelné krevní a jiné diagnostické testy. U dětí, jejichž matky užívaly v průběhu těhotenství nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (NRTI), převažuje přínos ochrany před HIV nad rizikem nežádoucích účinků.

V průběhu léčby přípravkem Biktarvy nekojte, protože některé léčivé látky obsažené v tomto léku jsou přenášeny do mateřského mléka. U žen infikovaných HIV se kojení **nedoporučuje**, protože infekce HIV se mateřským mlékem může přenést na dítě. Pokud kojíte nebo o kojení uvažujete, **poradte se co nejdříve se svým lékařem.**

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Biktarvy může způsobovat závratě. Pocítíte-li při užívání přípravku Biktarvy závratě, neříd'te dopravní prostředek, nejezd'te na kole ani neobsluhujte žádné přístroje nebo stroje.

Přípravek Biktarvy obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Biktarvy užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

K dispozici jsou dvě síly tablet přípravku Biktarvy. Lékař Vám předepíše vhodnou tabletu pro Váš věk a tělesnou hmotnost.

Doporučená dávka přípravku je:

Dospělí, dospívající a děti s tělesnou hmotností nejméně 25 kg: jedna tableta denně s jídlem nebo bez něj (jedna tableta o síle 50 mg/200 mg/25 mg).

Vzhledem k hořké chuti se nedoporučuje potahované tablety kousat nebo drtit. Máte-li potíže se spolknutím tablety vcelku, můžete ji rozdělit na poloviny a užít jednu polovinu po druhé, čímž zajistíte, že užijete celou dávku. Rozdělené tablety neuchovávejte.

Přípravek Biktarvy v blistrovém balení na 30 dní obsahuje čtyři blistry se 7 tabletami a jeden blister se 2 tabletami. Aby bylo možné snadno sledovat užívání léčivého přípravku po dobu 30 dní, jsou na blistr se 7 tabletami vytištěny dny v týdnu a na blister se 2 tabletami si můžete napsat příslušné dny v týdnu. Vícečetné balení na 90 dní obsahuje tři balení, jedno na 30 dní.

→ Porad'te se s lékařem nebo lékárníkem, pokud užíváte:

- **antacida** k léčbě žaludečních vředů, pálení žáhy nebo refluxní choroby jícnu, která obsahují hydroxid hlinitý a/nebo hořečnatý
- **doplňky stravy** obsahující minerály nebo **vitamíny**, které obsahují hořčík nebo železo

→ **Více informací** o užívání těchto léků s přípravkem Biktarvy **viz bod 2**.

Pokud jste léčen(a) dialýzou, užívejte každodenní dávku přípravku Biktarvy po dokončení dialýzy.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Biktarvy, než jste měl(a)

Pokud užijete větší než doporučenou dávku přípravku Biktarvy, může se zvýšit riziko možných nežádoucích účinků tohoto léku (viz bod 4 *Možné nežádoucí účinky*).

Vyhledejte ihned svého lékaře nebo nejbližší lékařskou pohotovost a požádejte o radu. Vezměte s sebou lahvičku nebo krabičku s tabletami, abyste mohl(a) ukázat, co jste užil(a).

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Biktarvy

Je důležité, abyste nevynechal(a) žádnou dávku přípravku Biktarvy.

Jestliže jste vynechal(a) dávku přípravku Biktarvy:

- **Jestliže si vzpomenete do 18 hodin** od doby, kdy přípravek Biktarvy obvykle užíváte, vezměte si tabletu co nejdříve. Další dávku užijte v obvyklou dobu.

- **Jestliže si vzpomenete až za 18 hodin nebo více** od doby, kdy přípravek Biktarvy obvykle užíváte, pak vynechanou dávku neberte. Vyčkejte a užíjte následující dávku v obvyklou dobu.

Zvracíte-li méně než 1 hodinu po užití přípravku Biktarvy, užíjte další tabletu. Zvracíte-li za více než 1 hodinu po užití přípravku Biktarvy, není potřeba užívat další tabletu až do doby, kdy máte užít svou další pravidelnou dávku.

Nepřestávejte užívat přípravek Biktarvy

Nepřestávejte užívat přípravek Biktarvy, aniž byste informoval(a) svého lékaře. Ukončení léčby přípravkem Biktarvy může nepříznivě ovlivnit odpověď na budoucí léčbu. Jestliže léčbu přípravkem Biktarvy z nějakého důvodu ukončíte, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete znovu užívat tablety přípravku Biktarvy.

Jestliže Vám zásoba přípravku Biktarvy začne docházet, obstarajte si včas další přípravek od svého lékaře nebo lékárníka. Je to velmi důležité, neboť množství viru se může při přerušení užívání přípravku, a to i na krátkou dobu, významně zvýšit. Může pak být obtížnější onemocnění léčit.

Trpíte-li jak infekcí HIV, tak hepatitidou B, je obzvláště důležité neukončovat léčbu přípravkem Biktarvy, aniž byste to nejdříve konzultoval(a) se svým lékařem. V období několika měsíců po ukončení léčby může být nezbytné provést krevní testy. U některých pacientů s pokročilým jaterním onemocněním nebo cirhózou jater se ukončení léčby nedoporučuje, protože to může vést ke zhoršení hepatitidy, které může být život ohrožující.

→ **Ihned informujte svého lékaře** o nových nebo neobvyklých příznacích, které zaznamenáte po ukončení léčby, zvláště o příznacích, které byste spojoval(a) s infekcí hepatitidy B.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Možné závažné nežádoucí účinky: ihned informujte svého lékaře

- **Jakékoliv známky zánětu nebo infekce.** U některých pacientů s infekcí HIV v pokročilém stádiu (AIDS) a anamnézou oportunních infekcí (infekce objevující se u lidí se slabým imunitním systémem) se mohou známky a příznaky zánětu z dřívějších infekcí objevit brzy po zahájení léčby HIV. Předpokládá se, že tyto příznaky jsou zapříčiněny zlepšením imunitní odpovědi celého organismu, což umožňuje tělu bojovat s infekcí, která mohla být přítomna i bez zřetelných příznaků.
- **Autoimunitní poruchy,** při nichž imunitní systém napadá zdravou tělesnou tkáň, se mohou také objevit poté, co začnete užívat léky k léčbě infekce HIV. Autoimunitní poruchy se mohou objevit měsíce po zahájení léčby. Sledujte jakékoli příznaky infekce nebo jiné příznaky, jako je:
 - svalová slabost,
 - slabost začínající v rukou a nohou a směřující nahoru k trupu,
 - bušení srdce, třes nebo zvýšená aktivita.

→ **Jestliže zaznamenáte známky a příznaky zánětu nebo infekce, ihned informujete svého lékaře.**

Časté nežádoucí účinky

(mohou postihnout méně než 1 z 10 pacientů)

- deprese
- neobvyklé sny
- bolest hlavy
- závratě
- průjem
- pocit na zvracení
- únava

Méně časté nežádoucí účinky

(mohou postihnout méně než 1 ze 100 pacientů)

- anemie
- zvracení
- bolesti břicha
- problémy s trávením vedoucí k nepříjemným pocitům po jídle
- nadýmání
- otoky obličeje, rtů, jazyka nebo hrdla
- svědění
- vyrážka
- kopřivka
- bolest kloubů
- sebevražedné myšlenky a pokus o sebevraždu (zejména u pacientů, kteří měli dříve depresi či psychické problémy)
- úzkost
- poruchy spánku

Krevní testy mohou také ukázat:

- vyšší hladiny látek zvaných bilirubin a/nebo sérový kreatinin v krvi

Vzácné nežádoucí účinky

(mohou postihnout až 1 z 1000 pacientů)

- Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS) je závažný život ohrožující stav, který obvykle začíná příznaky podobnými chřipce. O několik dní později se objeví další příznaky, včetně:
 - bolestivé červené nebo purpurové kůže, která vypadá jako spálená a olupuje se
 - puchýřů na kůži, v ústech, nosu a na pohlavních orgánech
 - červených, bolestivých, slzících očí

→ Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z těchto příznaků, okamžitě přerušete léčbu a ihned informujte svého lékaře.

→ Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků v závažné míře, informujte svého lékaře.

Jiné účinky, které se mohou vyskytnout během léčby HIV

Frekvence následujících nežádoucích účinků není známa (frekvenci z dostupných údajů nelze určit).

- **Problémy s kostmi.** U některých pacientů užívajících kombinované antiretrovirové přípravky, jako je přípravek Biktarvy, se může vyvinout onemocnění kostí nazývané *osteonekróza* (odumírání kostní tkáně následkem ztráty krevního zásobení kosti). Dlouhodobé užívání léků tohoto typu, užívání kortikosteroidů, pití alkoholu, velmi slabý imunitní systém a nadváha jsou některými z mnoha rizikových faktorů pro rozvoj tohoto onemocnění. Známkami osteonekrózy jsou:
 - ztuhlost kloubů
 - bolesti kloubů (zejména v kyčelním, kolenním, ramenním)

- potíže při pohybu

→ Jestliže se u Vás vyskytne kterýkoliv z těchto příznaků, informujte svého lékaře.

Během léčby HIV může dojít ke zvýšení tělesné hmotnosti a zvýšení hladin lipidů (tuků) a glukózy v krvi. To je částečně spojeno se zlepšením zdravotního stavu a životním stylem a v případě lipidů v krvi někdy se samotnou léčbou HIV. Váš lékař bude provádět vyšetření, aby tyto změny zjistil.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Biktarvy uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a lahvičce nebo blistrech za {EXP}. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Lahvička

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce. Nepoužívejte, pokud je uzávěr garantující neporušenost obalu poškozený nebo chybí.

Blistr

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Nepoužívejte, pokud je fólie blistru porušená nebo protržená.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Biktarvy obsahuje

Léčivými látkami jsou bictegravirum, emtricitabinum a tenofovirum alafenamidum. Jedna tableta přípravku Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg obsahuje bictegravirum natricum v množství odpovídajícím bictegravirum 50 mg, emtricitabinum 200 mg a tenofoviri alafenamidí fumaras v množství odpovídajícím tenofovirum alafenamidum 25 mg.

Dalšími složkami jsou

Jádro tablety

Mikrokrytalická celulóza (E 460), sodná sůl kroskarmelózy (E 468), magnesium-stearát (E 470b).

Potahová vrstva tablety

Polyvinylalkohol (E 203), oxid titaničitý (E 171), makrogol (E 1521), mastek (E 553b), červený oxid železitý (E 172), černý oxid železitý (E 172).

Jak přípravek Biktarvy vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg potahované tablety jsou fialovohnědé tablety ve tvaru tobolky, na jedné straně tablety je vyraženo „GSI“ a na druhé straně tablety je „9883“.

Tablety se mohou dodávat buď v lahvičce nebo v blistrech. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Lahvička

Přípravek Biktarvy je dodáván v lahvičkách obsahujících 30 tablet a v balení obsahujícím 3 lahvičky, z nichž jedna obsahuje 30 tablet. Každá lahvička obsahuje silikagelové vysoušedlo, které musí být uchováváno v lahvičce, protože pomáhá chránit tablety. Je obsaženo v samostatném sáčku nebo nádobce a není určeno k vnitřnímu užití.

Blistr

Přípravek Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg tablety je dodáván také v blistrech obsahujících 30 tablet a ve vícečetných baleních obsahujících 3 krabičky, z nichž jedna obsahuje 30 tablet. Jedno balení obsahuje 4 blistry obsahující 7 tablet a 1 blister obsahující 2 tablety.

Držitel rozhodnutí o registraci

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irsko

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována .

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese: <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA IV
VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ ZMĚNY V REGISTRACI

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy / aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) biktegraviru/emtricitabinu/tenofoviru-alafenamidu dospěl výbor CHMP k těmto vědeckým závěrům:

Stávající informace léčivých přípravků obsahujících biktegravir / emtricitabin / tenofovir alafenamid odrážejí potřebu monitorování funkce ledvin během léčby tenofovirem. Na základě kumulativních údajů z přezkumu se však považuje za vhodné aktualizovat stávající varování před nefrotoxitou, aby byli předepisující lékaři informováni o pozorovaných případech akutního selhání ledvin a proximální renální tubulopatie v období po uvedení přípravku na trh.

Výbor CHMP souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se biktegraviru/emtricitabinu/tenofoviru-alafenamidu výbor CHMP zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího / léčivých přípravků obsahujících biktegravir/emtricitabin/tenofovir-alafenamid zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Výbor CHMP doporučuje změnu v registraci.