



BIKTARVY®

biktegravir 50 mg/emtricitabin 200 mg/
tenofoviralaftenamid 25 mg tablete

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

▼ Ovaj lek je pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbednosnih informacija. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek. Za način prijavljivanja neželjenih reakcija videti odeljak 4.8.

1. IME LEKA

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

INN: emtricitabin/tenofoviralfenamid/biktegravir

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

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

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Biktarvy je indikovano za lečenje odraslih pacijenata inficiranih virusom humane imunodeficijencije-1 (HIV-1) bez dokaza o sadašnjoj ili prošloj virusnoj rezistenciji na klasu inhibitora integraze, emtricitabin ili tenofovir (videti odeljak 5.1).

4.2. Doziranje i način primene

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

Doziranje

Jedna tableta jednom dnevno.

Propuštene doze

Ako pacijent propusti da uzme dozu leka Biktarvy u roku od 18 sati od uobičajenog vremena uzimanja doze, treba da uzme lek Biktarvy što pre i nastavi sa uobičajenim rasporedom doziranja. Ako pacijent propusti da uzme dozu leka Biktarvy za više od 18 sati, ne sme da uzima propuštenu dozu i treba jednostavno da nastavi da uzima prema uobičajenom rasporedu doziranja.

Ako dođe do povraćanja u roku od 1 sata od uzimanja leka Biktarvy, pacijent mora da uzme još jednu tabletu.

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

Starije osobe

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

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavanje doze leka Biktarvy kod pacijenata sa procenjenim klirensom kreatinina (CrCl) ≥ 30 mL/min.

Nije potrebno prilagođavanje doze leka Biktarvy kod odraslih pacijenata sa završnim stadijumom bolesti bubrega (procenjeni CrCl <15 mL/min) koji su na hroničnoj hemodijalizi.

Međutim primenu leka Biktarvy po pravilu treba izbegavati kod ovih pacijenata, osim u slučajevima kada moguća korist od primene leka premašuje mogući rizik (videti delove 4.4 i 5.2). U danima kada se sprovodi hemodijaliza dnevnu dozu leka treba primeniti nakon završetka terapije hemodijalizom.

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

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavanje doze leka Biktarvy kod pacijenata sa blago (Child Pugh klase A) ili umereno (Child Pugh klase B) oštećenom funkcijom jetre. Lek Biktarvy nije ispitivan kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh klase C) i zato se primena leka Biktarvy ne preporučuje kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljke 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost leka Biktarvy kod dece mlađe od 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primene

Oralna upotreba.

Lek Biktarvy se može uzimati uz obrok ili nezavisno od njega (videti odeljak 5.2).

Film tablete ne treba žvakati, usitnjavati ili deliti.

4.3. Kontraindikacije

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

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

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Iako je dokazano da efikasna supresija virusa antiretrovirusnom terapijom značajno smanjuje rizik od prenošenja bolesti seksualnim putem, ne može se isključiti rezidualni rizik. Treba preduzeti mere opreza za sprečavanje prenošenja bolesti u skladu sa nacionalnim smernicama.

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

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

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

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

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

Pacijenti sa oboljenjem jetre

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

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

Telesna masa i metabolički parametri

Povećanja telesne mase, nivoa lipida i koncentracije glukoze u krvi mogu da se jave tokom antiretrovirusne terapije. Takve promene mogu delimično da se dovedu u vezu sa kontrolom bolesti i načinom života. Za lipide, u nekim slučajevima postoje dokazi o dejstvu terapije, dok za povećanje telesne mase nema čvrstih dokaza koji to povećanje povezuju sa određenom terapijom. Preporuke za praćenje nivoa lipida i koncentracije glukoze u krvi navode se u ustanovljenim smernicama za lečenje HIV-a. Poremećaje lipida treba lečiti na klinički odgovarajući način.

Poremećaj funkcije mitohondrija nakon izlaganja *in utero*

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

Sindrom imunske reaktivacije

Kod pacijenata inficiranih HIV-om sa teškom imunodeficijencijom u vreme uvođenja CART-a, može da se javi zapaljenska reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke patogene i izazove ozbiljna klinička stanja ili pogoršanje simptoma. Takve reakcije se tipično uočavaju u prvih nekoliko nedelja ili meseci od uvođenja CART-a. Relevantni primeri obuhvataju citomegalovirusni retinitis, sistemske i/ili lokalne mikobakterijske infekcije i pneumonije izazvane sojem *Pneumocystis jirovecii*. Sve zapaljenske simptome treba proceniti i po potrebi uvesti terapiju.

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

Oportunističke infekcije

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

Osteonekroza

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

Nefrotoksičnost

Ne može se isključiti potencijalni rizik od nefrotoksičnosti usled hroničnog izlaganja malim dozama tenofovira zbog doziranja tenofoviralafenamidom (videti odeljak 5.3).

Pacijenti sa završnim stadijumom bolesti bubrega na hroničnoj hemodijalizi

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

Istovremena upotreba drugih lekova

Lek Biktarvy ne treba primenjivati istovremeno sa antacidima koji sadrže magnezijum/aluminijum ili suplementima gvožđa natašte. Lek Biktarvy treba uzimati najmanje 2 sata pre ili uz obrok 2 sata nakon uzimanja antacida koji sadrže magnezijum i/ili aluminijum. Lek Biktarvy treba uzimati najmanje 2 sata pre suplemenata gvožđa ili uz obrok (videti odeljak 4.5).

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

Lek Biktarvy ne treba propisivati istovremeno sa drugim antiretrovirusnim lekovima.

Pomoćne supstance:

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

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Studije interakcija su sprovedene samo na odraslima.

Lek Biktarvy ne treba propisivati istovremeno sa lekovima koji sadrže tenofoviralafenamid, tenofoviridizoproksil, lamivudin ili adefovirdipivoksil koji se koriste u lečenju infekcije HBV-om.

Biktegravir

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

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

Biktegravir inhibira organski katjonski transporter 2 (OCT2) i transporter za istiskivanje više lekova i toksina 1 (MATE1) *in vitro*. Istovremena primena leka Biktarvy sa metforminom supstratom OCT2 i MATE1 nije dovela do klinički značajnog povećanja u izlaganju metforminu. Biktegravir se može primenjivati istovremeno sa supstratima OCT2 i MATE1.

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

Emtricitabin

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

Tenofoviralfenamid

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

Tenofoviralfenamid nije inhibitor ni induktor CYP3A-a *in vivo*.

Ostale interakcije

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

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

Lek prema terapijskim oblastima / mogući mehanizam interakcije	Dejstva na nivoe leka. Srednja vrednost promene procenta PIK-a, C _{max} , C _{min}	Preporuka za istovremenu primenu sa lekom Biktarvy
BILJNI PROIZVODI		
Kantarion (<i>Hypericum perforatum</i>) (Indukcija CYP3A, UGT1A1 i P-gp)	Nije proučavana interakcija ni sa jednom komponentom leka Biktarvy. Istovremena primena može da smanji koncentracije biktegravira i tenofoviralaftenamida u plazmi.	Istovremeno uzimanje sa kantarionom je kontraindikovano zbog dejstva kantariana na biktegravir kao komponentu leka Biktarvy.
ANTIINFEKTIVI		
Antimikobakterijski lekovi		
Rifampicin (600 mg jednom dnevno), Biktegravir ¹ (Indukcija CYP3A, UGT1A1 i P-gp)	Biktegravir: PIK: ↓ 75% C _{max} : ↓ 28% Interakcija sa tenofoviralaftenamidom nije ispitivana. Istovremeno uzimanje rifampicina može da smanji koncentracije tenofoviralaftenamida u plazmi.	Istovremena primena je kontraindikovana zbog dejstva rifampicina na biktegravir kao komponentu leka Biktarvy.
Rifabutin (300 mg jednom dnevno), Biktegravir ¹ (Indukcija CYP3A i P-gp)	Biktegravir: PIK: ↓ 38% C _{min} : ↓ 56% C _{max} : ↓ 20% Interakcija sa tenofoviralaftenamidom nije ispitivana. Istovremeno uzimanje rifabutina može da smanji koncentracije tenofoviralaftenamida u plazmi.	Istovremena primena se ne preporučuje zbog očekivanog smanjenja tenofoviralaftenamida.
Rifapentin (Indukcija CYP3A i P-gp)	Nije ispitivana interakcija ni sa jednom komponentom leka Biktarvy. Istovremeno uzimanje može da smanji koncentracije biktegravira i tenofovir alaftenamida u plazmi.	Istovremena primena se ne preporučuje.
HIV-1 antivirusni lekovi		
Atazanavir (300 mg jednom dnevno), kobicistat (150 mg jednom dnevno), biktegravir ¹ (Inhibicija CYP3A, UGT1A1 i P-gp/BCRP)	Biktegravir: PIK: ↑ 306% C _{max} : ↔	Istovremena primena se ne preporučuje.
Atazanavir (400 mg jednom dnevno), biktegravir ¹ (Inhibicija CYP3A i UGT1A1)	Biktegravir: PIK: ↑ 315% C _{max} : ↔	

Lek prema terapijskim oblastima / mogući mehanizam interakcije	Dejstva na nivoe leka. Srednja vrednost promene procenta PIK-a, C _{max} , C _{min}	Preporuka za istovremenu primenu sa lekom Biktarvy
Antivirusni agensi za virus hepatitisa C		
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg jednom dnevno), emtricitabin/ tenofovirafafenamid/biktegravir ²	Emtricitabin: PIK: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Tenofovirafafenamid: PIK: ↔ C_{max}: ↔ Biktegravir: PIK: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Ledipasvir: PIK: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Sofosbuvir: PIK: ↔ C_{max}: ↔ Metabolit sofosbuvira GS-331007: PIK: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔	Kod istovremene primene nije potrebno prilagođavanje doze.

Lek prema terapijskim oblastima / mogući mehanizam interakcije	Dejstva na nivoe leka. Srednja vrednost promene procenta PIK-a, C _{max} , C _{min}	Preporuka za istovremenu primenu sa lekom Biktarvy
Sofosbuvir/velpatasvir/ voksilaprevir (400/100/100 + 100 mg ³ jednom dnevno), emtricitabin/ tenofovirafafenamid/ biktgravir (Inhibicija P-gp/BCRP)	Emtricitabin: PIK: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Tenofovirafafenamid: PIK: ↑ 57% C _{max} : ↑ 28% Biktgravir: PIK: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Sofosbuvir: PIK: ↔ C _{max} : ↔ Metabolit sofosbuvira GS-331007: PIK: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Velpatasvir: PIK: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Voksilaprevir: PIK: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Kod istovremene primene nije potrebno prilagođavanje doze.
Antimikotici		
Vorikonazol (300 mg dvaput dnevno), biktgravir ¹ (Inhibicija CYP3A)	Biktgravir: PIK: ↑ 61% C _{max} : ↔	Kod istovremene primene nije potrebno prilagođavanje doze.
Itrakonazol Posakonazol (Inhibicija P-gp/BCRP)	Nije ispitivana interakcija ni sa jednom komponentom leka Biktarvy. Istovremena primena itrakonazola ili posakonazola može da poveća koncentracije biktgravira u plazmi.	
Makrolidi		
Azitromicin Klaritromicin (Inhibicija P-gp)	Interakcija nije ispitivana. Istovremena primena azitromicina ili klaritromicina može da poveća koncentracije biktgravira u plazmi.	Preporučuje se oprez zbog potencijalnog dejstva ovih lekova na biktgravir kao komponentu leka Biktarvy.
ANTI KONVULZANTI		
Karbamazepin (titrirano od 100 mg do 300 mg dvaput dnevno), emtricitabin/tenofovirafafenamid ⁴ (Indukcija CYP3A, UGT1A1 i P-gp)	Tenofovirafafenamid: PIK: ↓ 54% C _{max} : ↓ 57% Interakcija sa biktgravirom nije ispitivana. Istovremena primena karbamazepina može da smanji koncentracije biktgravira u plazmi.	Istovremena primena se ne preporučuje.

Lek prema terapijskim oblastima / mogući mehanizam interakcije	Dejstva na nivoe leka. Srednja vrednost promene procenta PIK-a, C _{max} , C _{min}	Preporuka za istovremenu primenu sa lekom Biktarvy
Okskarbazepin Fenobarbital Fenitoin (Indukcija CYP3A, UGT1A1 i P-gp)	Nije ispitivana interakcija ni sa jednom komponentom leka Biktarvy. Istovremena primena okskarbazepina, fenobarbitala ili fenitoina može da smanji koncentracije biktegravira i tenofoviralfenamida u plazmi.	Istovremena primena se ne preporučuje.
ANTACIDI, SUPLEMENTI I PUFEROVANI LEKOVI		
Suspenzija antacida koja sadrži magnezijum/aluminijum (20 mL u jednoj dozi ⁵), biktegravir (Heliranje sa polivalentnim katjonima)	Biktegravir (suspenzija antacida 2 sata pre, natašte): PIK: ↓ 52% C _{max} : ↓ 58% Biktegravir (suspenzija antacida nakon 2 sata, natašte): PIK: ↔ C _{max} : ↔ Biktegravir (istovremeno uzimanje, natašte): PIK: ↓ 79% C _{max} : ↓ 80% Biktegravir (istovremeno uzimanje uz obrok): PIK: ↓ 47% C _{max} : ↓ 49%	Lek Biktarvy ne bi trebalo uzimati istovremeno sa suplementima koji sadrže magnezijum i/ili aluminijum zbog očekivanog znatnog smanjenja izlaganja dejstvu biktegravira (videti odeljak 4.4). Lek Biktarvy treba uzimati najmanje 2 sata pre ili sa hranom 2 sata nakon uzimanja antacida koji sadrže magnezijum i/ili aluminijum.
Gvožđe(II)-fumarat (324 mg jedna doza), biktegravir (Heliranje sa polivalentnim katjonima)	Biktegravir (istovremeno uzimanje, natašte): PIK: ↓ 63% C _{max} : ↓ 71% Biktegravir (istovremeno uzimanje sa hranom): PIK: ↔ C _{max} : ↓ 25%	Lek Biktarvy treba uzimati najmanje 2 sata pre suplemenata gvožđa ili uz obrok.
Kalcijum-karbonat (1200 mg jedna doza), biktegravir (Heliranje sa polivalentnim katjonima)	Biktegravir (istovremeno uzimanje, na prazan stomak): PIK: ↓ 33% C _{max} : ↓ 42% Biktegravir (istovremeno uzimanje uz obrok): PIK: ↔ C _{max} : ↔	Lek Biktarvy i suplementi koji sadrže kalcijum mogu se uzimati zajedno, nezavisno od obroka.
Sukralfat (Heliranje sa polivalentnim katjonima)	Nije ispitivana interakcija ni sa jednom komponentom leka Biktarvy. Istovremena primena može da smanji koncentracije biktegravira u plazmi.	Istovremena primena se ne preporučuje.

Lek prema terapijskim oblastima / mogući mehanizam interakcije	Dejstva na nivoe leka. Srednja vrednost promene procenta PIK-a, C _{max} , C _{min}	Preporuka za istovremenu primenu sa lekom Biktarvy
ANTIDEPRESIVI		
Sertralin (50 mg jedna doza), tenofovirafenamid ⁶	Tenofovirafenamid: PIK: ↔ C _{max} : ↔ Sertralin: PIK: ↔ C _{max} : ↔ Ne očekuje se interakcija sa biktegravirom i emtricitabinom.	Kod istovremene primene nije potrebno prilagođavanje doze.
IMUNOSUPRESIVI		
Ciklosporin (intravenska ili oralna primena) (P-gp inhibicija)	Nije ispitivana interakcija ni sa jednom komponentom leka Biktarvy. Očekuje se da istovremena primena ciklosporina (intravenska ili oralna upotreba) poveća koncentracije i biktegravira i tenofovirafenamida u plazmi.	Istovremena primena ciklosporina (intravenska ili oralna upotreba) se ne preporučuje. Ako je potrebno kombinovanje, preporučuju se klinički i biološki monitoring, posebno funkcije bubrega.
ORALNI ANTIDIJABETICI		
Metformin (500 mg dvaput dnevno), emtricitabin/ tenofovirafenamid /biktegravir (Inhibicija OCT2/MATE1)	Metformin: PIK: ↑ 39% C _{min} : ↑ 36% C _{max} : ↔	Kod istovremene primene nije potrebno prilagođavanje doze pri normalnoj funkciji bubrega. Kod pacijenata sa umereno oštećenom funkcijom bubrega, treba razmotriti pažljivo praćenje od početka istovremene primene biktegravira sa metforminom, zbog povećanog rizika od laktatne acidoze kod ovih pacijenata. Ako je potrebno, trebalo bi razmotriti prilagođavanje doze metformina.
ORALNI KONTRACEPTIVI		
Norgestimat (0,180/0,215/0,250 mg jednom dnevno)/ etinilestradiol (0,025 mg jednom dnevno), biktegravir ¹	Norelgestromin: PIK: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Kod istovremene primene nije potrebno prilagođavanje doze.
Norgestimat (0,180/0,215/0,250 mg jednom dnevno)/ etinilestradiol (0,025 mg jednom dnevno), emtricitabin/tenofovirafenamid ⁴	Norgestrel: PIK: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Etinilestradiol: PIK: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	

Lek prema terapijskim oblastima / mogući mehanizam interakcije	Dejstva na nivoe leka. Srednja vrednost promene procenta PIK-a, C _{max} , C _{min}	Preporuka za istovremenu primenu sa lekom Biktarvy
SEDATIVI/HIPNOTICI		
Midazolam (2 mg, oralni sirup, jedna doza), emtricitabin/ tenofovirafenamid/ biktgravir	Midazolam: PIK: ↔ C _{max} : ↔	Kod istovremene primene nije potrebno prilagođavanje doze.

- 1 Ova studija je sprovedena sa 75 mg biktgravira u jednoj dozi.
- 2 Ova studija je sprovedena sa kombinacijom emtricitabin/tenofovirafenamid/biktgravir u dozama 200/25/75mg jednom dnevno.
- 3 Studija je sprovedena sa dodatnih 100 mg voksilaprevira da bi se postiglo izlaganje voksilapreviru koje se očekuje kod pacijenata zaraženih HCV-om.
- 4 Ova studija je sprovedena sa kombinacijom emtricitabin/tenofovirafenamid u dozama 200/25 mg jednom dnevno.
- 5 Maksimalna jačina antacida u 80 mg aluminijum-hidroksida, 80 mg magnezijum-hidroksida i 8 mg simetikona po mL.
- 6 Ova studija je sprovedena sa kombinacijom elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofovirafenamid u dozama 150/150/200/10 mg jednom dnevno.

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

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili ima ograničenih podataka (manje od 300 ishoda trudnoće) o upotrebi biktgravira ili tenofovirafenamida kod trudnica. Velika količina podataka kod trudnica (više od 1000 ishoda izloženosti) ukazuje da nema deformacije ili toksičnosti za fetus/novorođenče koji se povezuju sa primenom emtricitabina.

Studije na životinjama ne ukazuju na direktna ili indirektna štetna dejstva emtricitabina uzimajući u obzir parametre plodnosti, trudnoće, razvoja fetusa, porođaja ili postnatalnog razvoja. Studije biktgravira i tenofovirafenamida na životinjama, primenjivanih odvojeno, nisu dale dokaze o štetnim dejstvima na parametre plodnosti, trudnoću ili razvoj fetusa (videti odeljak 5.3).

Lek Biktarvy se sme koristiti u trudnoći samo ako moguća korist opravdava potencijalni rizik po fetus.

Dojenje

Nije poznato da li se biktgravir ili tenofovirafenamid izlučuju u majčino mleko. Emtricitabin se izlučuje u majčino mleko. U studijama na životinjama, biktgravir je detektovan u plazmi mladunaca pacova koji sisaju zbog prisustva biktgravira u mleku, bez dejstava na te mladunce. U studijama na životinjama se pokazalo da se tenofovir izlučuje u mleko.

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

Da bi se izbeglo prenošenje HIV-a na bebu, preporučuje se da žene zaražene HIV-om ni u kom slučaju ne doje svoju odojčad.

Plodnost

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

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Pacijente treba obavestiti da je tokom lečenja komponentama leka Biktarvy prijavljena vrtoglavica (videti odeljak 4.8).

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Procena neželjenih reakcija se zasniva na podacima o bezbednosti iz svih studija faze 2 i 3 sa lekom Biktarvy i postmarketinškim iskustvima. U kliničkim studijama pacijenata koji ranije nisu bili lečeni, a koji su uzimali lek Biktarvy u periodu od 144 nedelje, najčešće prijavljene neželjene reakcije bile su glavobolja (5%), dijareja (5%) i mučnina (4%).

Tabelarni sažetak neželjenih reakcija

Neželjene reakcije u Tabeli 2 navedene su prema klasi sistema organa i učestalosti. Učestalost se definiše na sledeći način: često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) i retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$).

Tabela 2: Tabelarni popis neželjenih reakcija¹

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

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

Opis odabranih neželjenih reakcija

Metabolički parametri

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

Sindrom imunske reaktivacije

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

Osteonekroza

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

Promene kreatinina u serumu

Pokazalo se da biktegravir povećava koncentraciju kreatinina u serumu zbog inhibicije tubularne sekrecije kreatinina; međutim, te promene se ne smatraju klinički relevantnim jer ne odražavaju promenu brzine glomerularne filtracije. Povećanje kreatinina u serumu javilo se u 4. nedelji terapije i ostalo je stabilno do 144. nedelje.

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

Promene bilirubina

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

Ostale posebne populacije

Pacijenti istovremeno inficirani hepatitisom B

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

Starije osobe

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

Pacijenti sa oštećenjem bubrega

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

Prijavljivanje neželjenih reakcija

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

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0) 11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

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

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

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

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

ATC šifra: J05AR20

Mehanizam delovanja i farmakodinamska dejstva

Emtricitabin je nukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze (engl. *nucleoside reverse transcriptase inhibitor*, NRTI) i analog 2'-deoksicitidina. Emtricitabin se fosforilizuje ćelijskim enzimima i gradi emtricitabin-trifosfat. Emtricitabin-trifosfat inhibira replikaciju HIV-a ugrađivanjem u virusni DNK HIV reverznom transkriptazom (RT), što dovodi do prekida DNK lanca. Emtricitabin je aktivan protiv HIV-1 i HIV-2 i HBV.

Tenofovirafenamid je nukleotidni inhibitor reverzne transkriptaze (engl. *nucleotide reverse transcriptase inhibitor*, NtRTI) i fosforoamidatni prolek tenofovira (analog 2'-deoksiadenozin-monofosfata). Tenofovirafenamid prodire u ćelije i zbog povećane stabilnosti plazme i unutarćelijske aktivacije hidrolizom od strane katepsina A tenofovirafenamid je efikasniji od tenofovirdizoproksila u ubacivanju

tenofovira u mononuklearne ćelije periferne krvi (engl. *peripheral blood mononuclear cells*, PBMC) (uključujući limfocite i druge ciljane ćelije HIV-a) i makrofage. Unutarćelijski tenofovir se zatim fosforilizuje u farmakološki aktivan metabolit tenofovirdifosfat. Tenofovirdifosfat inhibira replikaciju HIV-a ugrađivanjem u virusni DNK RT-om HIV-a, što dovodi do prekida DNK lanca. Tenofovir je aktivan protiv HIV-1 i HIV-2 i HBV.

Biktegravir je inhibitor integraze (engl. *integrase strand transfer inhibitor*, INSTI) koji se vezuje na aktivnom mestu integraze i blokira korak prenosa lanca u integraciji retrovirusne dezoksiribonukleinske kiseline (DNK), koja je ključna za ciklus replikacije HIV-a. Biktegravir je aktivan protiv HIV-1 i HIV-2.

Antivirusna aktivnosti *in vitro*

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

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

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

Rezistencija

In vitro

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

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

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

Kod pacijenata koji ranije nisu lečeni (studije GS-US-380-1489 i GS-US-380-1490) i virusno suprimiranih pacijenata (studije GS-US-380-1844 i GS-US-380-1878), nijedan pacijent koji je dobijao lek Biktarvy nije imao HIV-1 sa genotipskom ili fenotipskom otpornošću koja je nastala tokom terapije na biktegravir, emtricitabin ili tenofoviralafenamid u populaciji za finalnu analizu otpornosti (n = 11) sa HIV-1 RNK ≥ 200 kopija/mL u trenutku potvrđenog virološkog neuspeha, u 48. nedelji ili prevremenog obustavljanja

uzimanja studijskog leka (sve studije) ili u 96. nedelji ili 144. nedelji (samo studije sa pacijentima koji ranije nisu lečeni). Na početku učešća u studiji, jedan pacijent koji ranije nije lečen imao je već postojeće INSTI mutacije Q148H + G140S povezane sa otpornošću i imao je HIV-1 RNK <50 kopija/mL od 4. nedelje do 144. nedelje. Pored toga 6 pacijenata je imalo postojeću INSTI mutaciju T97A povezanu sa otpornošću; svi su imali HIV-1 RNK <50 kopija/mL u 144. nedelji ili prilikom poslednje kontrole.

Unakrsna rezistencija

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

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

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

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

Klinički podaci

Efikasnost i bezbednost leka Biktarvy kod odraslih osoba inficiranih HIV-1 virusom koji nisu prethodno lečeni bazirani su na podacima iz perioda od 48 nedelja i 144 nedelje iz dve randomizovane, dvostruko slepe studije kontrolisane aktivnom supstancom, GS-US-380-1489 (n = 629) i GS-US-380-1490 (n = 645).

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

Pacijenti inficirani virusom HIV-1 koji nisu prethodno lečeni

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

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

kopija/mL) prema broju CD4+ ćelija (manje od 50 ćelija/mikrolitar, 50–199 ćelija/mikrolitar ili više od ili jednako 200 ćelija/mikrolitar) i po regionima (u SAD ili van SAD).

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

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

	48. nedelja			144. nedelja		
	F/TAF/B (n = 634) ^c	ABC/DTG/ 3TC (n = 315) ^d	DTG + F/TAF (n = 325) ^e	F/TAF/B (n = 634) ^c	ABC/DTG/ 3TC (n = 315) ^d	DTG + F/TAF (n = 325) ^e
RNK HIV-1 <50 kopija/mL	91%	93%	93%	82%	84%	84%
Razlika u terapiji (95% CI) F/TAF/B u odnosu na komparativni lek	-	-2,1% (-5,9% do 1,6%)	-1,9% (-5,6% do 1,8%)	-	-2,7% (-7,8% do 2,4%)	-1,9% (-7,0% do 3,1%)
RNK HIV-1 ≥50 kopija/mL	3%	3%	1%	3%	3%	3%
Bez viroloških podataka u vremenskom okviru 48. ili 144. nedelje	6%	4%	6%	16%	13%	13%
Prekid primene ispitivanog leka zbog neželjenog događaja ili smrti ^g	<1%	1%	1%	2%	2%	3%
Prekid primene ispitivanog leka zbog drugih razloga i poslednje dostupne vrednosti RNK HIV-1 <50 kopija/mL ^h	4%	3%	4%	13%	11%	9%
Nedostaju podaci za vremenski okvir ali bez prekida primene ispitivanog leka	2%	<1%	1%	1%	<1%	1%
Udeo (%) pacijenata sa RNK HIV-1 <50 kopija/mL po podgrupama						
Po osnovnom virusnom opterećenju	92% 87%	94% 90%	93% 94%	82% 79%	86% 74%	84% 83%
Prema osnovnom broju CD4+ ćelija	90% 91%	81% 94%	100% 92%	80% 82%	69% 86%	91% 83%
<200 ćelija/mm ³ ≥200 ćelija/mm ³						
RNK HIV-1 <20 kopija/mL	85%	87%	87%	78%	82%	79%

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

- a Vremenski okvir 48. nedelje bio je između 295. dana i 378. dana (uključujući te dane).
- b Vremenski okvir 144. nedelje bio je između 967. dana i 1050. dana (uključujući te dane).
- c Objedinjeno iz studije GS-US-380-1489 (n = 314) i studije GS-US-380-1490 (n = 320).
- d Studija GS-US-380-1489.
- e Studija GS-US-380-1490.
- f Obuhvata pacijente koji su imali ≥ 50 kopija/mL u vremenskom okviru 48. ili 144. nedelje; pacijente koji su ranije prekinuli terapiju zbog nedostatka ili prestanka efikasnosti (n = 0); pacijente koji su prekinuli terapiju iz razloga koji ne uključuju neželjene događaje (engl. *adverse event*, AE), smrt ili nedostatak ili gubitak efikasnosti (F/TAF/B n = 12 i 15; ABC/DTG/3TC n = 2 i 7; DTG+F/TAF n = 3 i 6, u 48. odnosno 144. nedelji) i koji su u vreme prekida imali vrednost virusa ≥ 50 kopija/mL.
- g Obuhvata pacijente koji su prekinuli terapiju zbog neželjenih događaja ili smrti u bilo kom trenutku od 1. dana i u celom vremenskom okviru ako je to rezultiralo bez viroloških podataka o terapiji tokom navedenog vremenskog okvira.
- h Obuhvata pacijente koji su prekinuli terapiju iz razloga koji nisu neželjeni događaj, smrt ili nedostatak ili gubitak efikasnosti, npr. povukli su pristanak, prekinuto je praćenje, itd.

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

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

Virusno suprimirani pacijenti inficirani virusom HIV-1

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pacijenti istovremeno inficirani virusom HIV i HBV

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

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

Pedijatrijska populacija

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

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

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

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

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

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

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

Nakon oralne primene F/TAF/B uz obrok ili nezavisno od njega kod odraslih osoba inficiranih virusom HIV-1, srednje vrednosti farmakokinetičkih parametara (CV%) za višestruke doze tenofoviralafenamida bile su $C_{\max} = 0,121$ mikrogram/mL (15,4%) i $PIK_{\tau} = 0,142$ mikrogram•h/mL (17,3%).

Distribucija

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

Odnos koncentracije biktegravira u ljudskoj krvi i plazmi u *in vitro* uslovima bio je 0,64.

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

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

Biotransformacija

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

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

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

Eliminacija

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

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

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

Linearnost

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

Ostale posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

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

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

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

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

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

Oštećenje funkcije jetre

Klinički značajne promene u farmakokinetici biktegravira nisu uočene kod ispitanika sa umerenim oštećenjem funkcije jetre. Farmakokinetika emtricitabina nije proučavana kod ispitanika sa oštećenom funkcijom jetre; međutim, emtricitabin se ne metaboliše u značajnoj meri putem enzima jetre, pa uticaj oštećenja funkcije jetre treba ograničiti. Klinički značajne promene u farmakokinetici tenofoviralafenamida ili njegovog metabolita tenofovira nisu uočene kod pacijenata sa blagim, umerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre.

Starost, pol i rasa

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

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci o emtricitabinu ne ukazuju na poseban rizik za ljude na osnovu konvencionalnih studija bezbednosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala, toksičnosti po reprodukciju i razvoj. Emtricitabin pokazuje slab kancerogeni potencijal kod miševa i pacova.

Post-marketingške studije tenofoviralafenamida kod pacova i pasa pokazale su da su kosti i bubrezi primarni ciljni organi toksičnosti. Toksičnost za kosti uočena je kao smanjena mineralna gustina kostiju kod pacova i pasa pri izlaganju tenofoviru koje je najmanje 43 puta veće od očekivanih izlaganja nakon uzimanja kombinacije F/TAF/B. Minimalna infiltracija histiocita bila je prisutna u oku pasa kod izlaganja tenofoviralafenamidu i tenofoviru koje je bilo približno 14 odnosno 43 puta veće od očekivanih izlaganja nakon uzimanja kombinacije F/TAF/B.

Tenofoviralafenamid nije pokazao mutagenost ili klastogenost u konvencionalnim ispitivanjima genotoksičnosti.

S obzirom na to da je izloženost tenofoviru kod pacova i miševa manja nakon uzimanja tenofoviralafenamida u poređenju sa tenofovirdisoprosilom, studije kancerogenosti i perinatalna i postnatalna studija sprovedene su samo sa tenofovirdisoprosilom. Nije otkriven poseban rizik za ljude na bazi konvencionalnih studija kancerogenog potencijala i toksičnosti za reprodukciju i razvoj. Studije reproduktivne toksičnosti kod pacova i zečeva nisu pokazale dejstva na parenje, plodnost, graviditet ili fetalne parametre. Međutim, tenofovirdisoprosil je smanjio indeks sposobnosti za život i masu mladunaca u studiji perinatalne i postnatalne toksičnosti pri dozama koje su toksične za majku.

Biktegravir nije bio mutagen ili klastogen u konvencionalnim ispitivanjima genotoksičnosti.

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

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

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete

Celuloza, mikrokristalna
Kroskarmeloza-natrijum
Magnezijum-stearat

Film obloga tablete

Opadry II Brown 85F165072 sastava:
Polivinilalkohol
Titan-dioksid (E171)
Polietilenglikol
Talk
Gvožđe (III)-oksid, crveni (E172)
Gvožđe (III)-oksid, crni (E172)

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenjivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

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

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je bela boca sa 30 film tableta od polietilena velike gustine (HDPE) sa polipropilenskim sigurnosnim zatvaračem za decu sa kontinuiranim navojem, otvora prekrivenog zaštitnom aluminijumskom folijom koja se aktivira indukcijom. Boca sadrži sredstvo za sušenje od silika gela i poliestersku vatu.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 boca sa 30 film tableta (1 x 30 film tableta) i Uputstvo za lek.

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

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

7. NOSILAC DOZVOLE

MEDICOPHARMACIA DOO BEOGRAD, Partizanske avijacije 4, Beograd-Noví Beograd

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

515-01-01056-20-001

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

07.10.2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Oktober, 2021.

