

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει bictegavir sodium που ισοδυναμεί με 50 mg bictegavir, 200 mg emtricitabine και tenofovir alafenamide fumarate που ισοδυναμεί με 25 mg tenofovir alafenamide.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Μωβ-καφέ χρώματος, σχήματος καψακίου, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, το οποίο φέρει χαραγμένη την ένδειξη «GSI» στη μία πλευρά και την ένδειξη «9883» στην άλλη πλευρά του δισκίου. Οι διαστάσεις κάθε δισκίου είναι περίπου 15 mm × 8 mm.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Biktarvy ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων που έχουν προσβληθεί από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας 1 (HIV-1) χωρίς παρουσία ή προηγούμενες ενδείξεις ιογενούς ανθεκτικότητας σε παράγοντες που ανήκουν στην κατηγορία των αναστολέων της ιντεγκράσης, την emtricitabine ή το tenofovir (βλ. παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Την έναρξη της θεραπείας πρέπει να αναλαμβάνει γιατρός με εμπειρία στο χειρισμό λοιμώξεων από τον ιό HIV.

Δοσολογία

Ένα δισκίο λαμβανόμενο μία φορά την ημέρα.

Δόσεις που παραλείπονται

Εάν ο ασθενής παραλείψει κάποια δόση του Biktarvy εντός 18 ωρών από την κανονική ώρα λήψης της δόσης, ο ασθενής θα πρέπει να πάρει το Biktarvy όσο το δυνατό γρηγορότερα και να συνεχίσει το κανονικό δοσολογικό πρόγραμμα. Εάν ένας ασθενής παραλείψει κάποια δόση του Biktarvy για περισσότερο από 18 ώρες, ο ασθενής δεν θα πρέπει να πάρει τη δόση που παρέλειψε, αλλά απλά να συνεχίσει το κανονικό δοσολογικό πρόγραμμα.

Εάν ο ασθενής κάνει εμετό εντός 1 ώρας από τη λήψη του Biktarvy, πρέπει να πάρει ένα άλλο δισκίο. Εάν ο ασθενής κάνει εμετό σε διάστημα μεγαλύτερο από 1 ώρα από τη λήψη του Biktarvy δεν χρειάζεται να πάρει άλλη δόση του Biktarvy έως την επόμενη προγραμματισμένη δόση.

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Biktarvy σε ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Biktarvy σε ασθενείς με εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης (CrCl) ≥ 30 mL/min.

Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Biktarvy σε ενήλικες ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης < 15 mL/min) οι οποίοι υποβάλλονται σε χρόνια αιμοδιύλιση. Ωστόσο, το Biktarvy θα πρέπει γενικά να αποφεύγεται και να χρησιμοποιείται στους συγκεκριμένους ασθενείς μόνο εάν τα πιθανά οφέλη θεωρείται ότι υπερσχύουν των πιθανών κινδύνων (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2). Κατά τις ημέρες αιμοδιύλισης, χορηγείτε την ημερήσια δόση του Biktarvy μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας αιμοδιύλισης.

Η έναρξη του Biktarvy θα πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς με εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης ≥ 15 mL/min και < 30 mL/min ή < 15 mL/min, οι οποίοι δεν υποβάλλονται σε χρόνια αιμοδιύλιση, καθώς η ασφάλεια του Biktarvy δεν έχει τεκμηριωθεί στους συγκεκριμένους πληθυσμούς (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Biktarvy σε ασθενείς με ήπια (ChildPugh κατηγορία A) ή μέτρια (ChildPugh κατηγορία B) ηπατική δυσλειτουργία. Το Biktarvy δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (ChildPugh κατηγορία C) και συνεπώς το Biktarvy δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Biktarvy σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση

Το Biktarvy μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή (βλ. παράγραφο 5.2).

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία δεν πρέπει να μασώνται, να θρυμματίζονται ή να διαχωρίζονται.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Συγχορήγηση με ριφαμπικίνη και St. John's wort (*Hypericum perforatum*) (βλ. παράγραφο 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Αν και η αποτελεσματική ιολογική καταστολή με αντιρετροϊκή θεραπεία έχει αποδειχθεί ότι μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο μετάδοσης του ιού με τη σεξουαλική επαφή, δε μπορεί να αποκλειστεί υπολειπόμενος κίνδυνος. Θα πρέπει να λαμβάνονται προφυλάξεις σύμφωνα με τις εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες.

Ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό HIV και τον ιό της ηπατίτιδας B ή C

Ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα B ή C, οι οποίοι λαμβάνουν αντιρετροϊκή αγωγή διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών και δυνητικά θανατηφόρων ηπατικών ανεπιθύμητων ενεργειών.

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα ασφάλειας και αποτελεσματικότητας για το Biktarvy σε ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό HIV-1 και τον ιό της ηπατίτιδας C (HCV).

Το Biktarvy περιέχει tenofovir alafenamide, η οποία είναι δραστική κατά του ιού της ηπατίτιδας B (HBV).

Η διακοπή της αγωγής με Biktarvy σε ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό HIV και HBV μπορεί να συσχετισθεί με σοβαρές, οξείες εξάρσεις ηπατίτιδας. Ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό HIV και τον ιό HBV που διακόπτουν το Biktarvy πρέπει να παρακολουθούνται στενά με κλινικό και εργαστηριακό έλεγχο για τουλάχιστον αρκετούς μήνες μετά τη διακοπή της αγωγής.

Ηπατική νόσος

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Biktarvy σε ασθενείς με σημαντικές υποκείμενες ηπατικές διαταραχές δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Κατά τη διάρκεια συνδυασμένης αντιρετροϊκής αγωγής (CART), οι ασθενείς με προϋπάρχουσα ηπατική δυσλειτουργία συμπεριλαμβανομένης της χρόνιας ενεργού ηπατίτιδας έχουν αυξημένη συχνότητα εμφάνισης διαταραχών της ηπατικής λειτουργίας και θα πρέπει να παρακολουθούνται σύμφωνα με την καθιερωμένη πρακτική. Σε περίπτωση επιδείνωσης της ηπατικής νόσου στην κατηγορία αυτή των ασθενών, πρέπει να εξετάζεται η διακοπή ή η οριστική παύση της αγωγής.

Σωματικό βάρος και μεταβολικές παράμετροι

Κατά τη διάρκεια της αντιρετροϊκής θεραπείας ενδέχεται να παρουσιαστεί αύξηση του σωματικού βάρους καθώς και των επιπέδων των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα. Οι αλλαγές αυτές μπορεί, εν μέρει, να συνδέονται με τον έλεγχο της νόσου και τον τρόπο ζωής. Αναφορικά με τα λιπίδια, σε ορισμένες περιπτώσεις υπάρχουν ενδείξεις για επίδραση της θεραπείας, ενώ όσον αφορά στην αύξηση του σωματικού βάρους δεν υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις που να τη συσχετίζουν με οποιαδήποτε συγκεκριμένη θεραπεία. Η παρακολούθηση των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα πρέπει να βασίζεται στις καθιερωμένες κατευθυντήριες οδηγίες θεραπείας του HIV. Οι διαταραχές των λιπιδίων θα πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως ενδείκνυται κλινικά.

Μιτοχονδριακή δυσλειτουργία μετά από έκθεση *in utero*

Τα νουκλεοσ(τ)ιδικά ανάλογα ενδέχεται να επηρεάσουν τη μιτοχονδριακή λειτουργία σε ποικίλο βαθμό, το οποίο είναι εντονότερο με τη σταβουδίνη, τη διδανασίνη και τη ζιδοβουδίνη. Έχει αναφερθεί μιτοχονδριακή δυσλειτουργία σε HIV αρνητικά βρέφη, τα οποία είχαν εκτεθεί *in utero* και/ή μετά τη γέννηση σε νουκλεοσ(τ)ιδικά ανάλογα· οι αναφορές αυτές αφορούσαν κυρίως τη θεραπεία με θεραπευτικά σχήματα που περιείχαν ζιδοβουδίνη. Οι κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες αναφέρθηκαν είναι αιματολογικές διαταραχές (αναιμία, ουδετεροπενία) και μεταβολικές διαταραχές (υψηλό επίπεδο γαλακτικού οξέος στο αίμα, υψηλό επίπεδο λιπάσης στο αίμα). Αυτά τα συμβάντα συχνά ήταν παροδικά. Σπάνια έχουν αναφερθεί νευρολογικές διαταραχές όψιμης έναρξης (υπερτονία, σπασμοί, μη φυσιολογική συμπεριφορά). Δεν είναι επί του παρόντος γνωστό, εάν αυτού του είδους οι νευρολογικές διαταραχές είναι παροδικές ή μόνιμες. Οι ενέργειες αυτές συχνά ήταν παροδικές. Έχουν αναφερθεί σπάνια νευρολογικές διαταραχές όψιμης έναρξης (υπερτονία, σπασμοί, μη φυσιολογική συμπεριφορά). Δεν είναι γνωστό επί του παρόντος, εάν τέτοιες νευρολογικές διαταραχές είναι παροδικές ή μόνιμες. Τα ευρήματα αυτά θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη για οποιοδήποτε παιδί που εκτέθηκε *in utero* σε νουκλεοσ(τ)ιδικά ανάλογα, το οποίο παρουσιάζει σοβαρά κλινικά ευρήματα αγνώστου αιτιολογίας, ιδίως νευρολογικά ευρήματα. Τα ευρήματα αυτά δεν επηρεάζουν τις παρούσες εθνικές συστάσεις για τη χρήση αντιρετροϊκής θεραπείας σε έγκυες γυναίκες, προκειμένου να προληφθεί η κάθετη μετάδοση του ιού HIV.

Σύνδρομο Επανενεργοποίησης του Ανοσοποιητικού Συστήματος

Σε HIV οροθετικούς ασθενείς με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια ενδέχεται να εμφανιστεί, κατά την έναρξη της CART, μία φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικά ή υπολειμματικά ευκαιριακά

παθογόνα και να προκληθούν σοβαρές κλινικές καταστάσεις ή επιδείνωση των συμπτωμάτων. Τέτοιες αντιδράσεις έχουν τυπικά παρουσιαστεί εντός των πρώτων εβδομάδων ή μηνών από την έναρξη της CART. Σχετικά παραδείγματα περιλαμβάνουν αμφιβληστροειδίτιδα από κυτταρομεγαλοϊό, γενικευμένες ή/και εστιακές λοιμώξεις από μυκοβακτηρίδια και πνευμονία οφειλόμενη σε *Pneumocystis jirovecii*. Θα πρέπει να εκτιμώνται οποιαδήποτε φλεγμονώδη συμπτώματα και να ορίζεται θεραπεία, όταν απαιτείται.

Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως η νόσος του Graves και η αυτοάνοση ηπατίτιδα) έχει επίσης αναφερθεί ότι εμφανίστηκαν στα πλαίσια της επανενεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος. Ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος μέχρι την εμφάνιση είναι περισσότερο κυμαινόμενος και αυτά τα συμβάντα μπορεί να συμβούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας.

Ευκαιριακές λοιμώξεις

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι το Biktarvy ή οποιαδήποτε άλλη αντιρετροϊκή αγωγή δεν θεραπεύει τη λοίμωξη από τον ιό HIV και ότι ενδέχεται να συνεχίσουν να αναπτύσσουν ευκαιριακές λοιμώξεις και άλλες επιπλοκές που οφείλονται στη λοίμωξη από τον ιό HIV. Συνεπώς οι ασθενείς θα πρέπει να παραμένουν υπό στενή ιατρική παρακολούθηση από γιατρούς με εμπειρία στη θεραπεία ασθενών με νόσους σχετιζόμενες με τον ιό HIV.

Οστεονέκρωση

Αναφέρθηκαν περιπτώσεις οστεονέκρωσης κυρίως σε ασθενείς με προχωρημένη λοίμωξη HIV ή/και μακράς διάρκειας έκθεση σε CART αν και η αιτιολογία θεωρείται πολυπαραγοντική (συμπεριλαμβάνονται η χρήση κορτικοστεροειδών, η κατανάλωση αλκοόλ, η σοβαρή ανοσοκαταστολή, ο υψηλότερος δείκτης μάζας σώματος). Οι ασθενείς θα πρέπει να ζητούν ιατρική συμβουλή εάν παρουσιάζουν ενοχλήσεις και άλγος στις αρθρώσεις, δυσκαμψία αρθρώσεων ή δυσκολία στην κίνηση.

Νεφροτοξικότητα

Δυνητικός κίνδυνος νεφροτοξικότητας που προκύπτει από χρόνια έκθεση σε χαμηλά επίπεδα tenofovir λόγω της δοσολογίας με tenofovir alafenamide δε μπορεί να αποκλεισθεί (βλ. παράγραφο 5.3).

Συνιστάται η αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας σε όλους τους ασθενείς πριν ή κατά την έναρξη της θεραπείας με Biktarvy, καθώς και η παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας σε όλους τους ασθενείς εφόσον κρίνεται κλινικά κατάλληλο. Στους ασθενείς που εμφανίζουν κλινικά σημαντικές μειώσεις στη νεφρική λειτουργία ή στοιχεία εγγύς νεφρικής σωληναριοπάθειας, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής του Biktarvy.

Ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου υπό χρόνια αιμοδιύλιση

Το Biktarvy θα πρέπει γενικά να αποφεύγεται, αλλά μπορεί να χρησιμοποιείται σε ενήλικες με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (εκτιμώμενη CrCl < 15 mL/min) υπό χρόνια αιμοδιύλιση εάν τα πιθανά οφέλη υπερτερούν των πιθανών κινδύνων (βλ. παράγραφο 4.2). Σε μια μελέτη του emtricitabine + tenofovir alafenamide σε συνδυασμό με elvitegravir + cobicistat ως δισκίο συνδυασμού σταθερής δόσης (E/C/F/TAF) σε ενήλικες με λοίμωξη από HIV-1 με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (εκτιμώμενη CrCl < 15 mL/min) υπό χρόνια αιμοδιύλιση, η αποτελεσματικότητα διατηρήθηκε έως τις 96 εβδομάδες, αλλά η έκθεση στο emtricitabine ήταν σημαντικά υψηλότερη σε σχέση με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Η αποτελεσματικότητα διατηρήθηκε επίσης στη φάση επέκτασης της μελέτης, στην οποία 10 ασθενείς άλλαξαν σε Biktarvy για 48 εβδομάδες. Παρόλο που δεν διαπιστώθηκαν επιπλέον ανεπιθύμητες ενέργειες, οι επιπτώσεις της αυξημένης έκθεσης στο emtricitabine παραμένουν αβέβαιες (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.2).

Συγχορήγηση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

Το Biktarvy δεν θα πρέπει να συγχορηγείται ταυτόχρονα με αντιόξινα που περιέχουν μαγνήσιο/αργίλιο ή συμπληρώματα σιδήρου υπό συνθήκες νηστείας. Το Biktarvy θα πρέπει να χορηγείται τουλάχιστον 2 ώρες πριν ή μαζί με τροφή 2 ώρες μετά από τη λήψη αντιόξινων που περιέχουν μαγνήσιο και/ή αργίλιο. Το Biktarvy θα πρέπει να χορηγείται τουλάχιστον 2 ώρες πριν από τη λήψη συμπληρωμάτων σιδήρου ή να λαμβάνεται μαζί με τροφή (βλ. παράγραφο 4.5).

Ορισμένα φαρμακευτικά προϊόντα δεν συνιστάται να συγχορηγούνται μαζί με το Biktarvy: atazanavir, καρβαμαζεπίνη, κυκλοσπορίνη (ενδοφλέβια ή από του στόματος χρήση), οξκαρβαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη, ριφαμπουτίνη, ριφαπεντίνη ή σουκραλφάτη.

Το Biktarvy δεν πρέπει να συγχορηγείται με άλλα αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα.

Έκδοχα

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

Το Biktarvy δεν πρέπει να συγχορηγείται με φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν tenofovir alafenamide, tenofovir disoproxil, λαμβουδίνη ή adefovir dipiroxil, τα οποία χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της λοίμωξης από τον ιό HBV.

Bictegravir

Το bictegravir είναι υπόστρωμα των CYP3A και UGT1A1. Η συγχορήγηση του bictegravir με φαρμακευτικά προϊόντα, τα οποία επάγουν ισχυρά αμφότερα τα CYP3A και UGT1A1, όπως είναι η ριφαμπικίνη ή το St. John's wort, ενδέχεται να μειώσει σημαντικά τις συγκεντρώσεις του bictegravir στο πλάσμα, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια της θεραπευτικής επίδρασης του Biktarvy και σε ανάπτυξη αντοχής και ως εκ τούτου η συγχορήγηση αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3). Η συγχορήγηση του bictegravir με φαρμακευτικά προϊόντα, τα οποία αναστέλλουν ισχυρά αμφότερα τα CYP3A και UGT1A1, όπως είναι το atazanavir, ενδέχεται να αυξήσει σημαντικά τις συγκεντρώσεις του bictegravir στο πλάσμα και ως εκ τούτου η συγχορήγηση δεν συνιστάται.

Το bictegravir είναι υπόστρωμα της P-gp και της BCRP. Η κλινική σχετικότητα αυτού του χαρακτηριστικού δεν έχει τεκμηριωθεί. Επομένως, συνιστάται προσοχή όταν το bictegravir συνδυάζεται με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι αναστέλλουν την P-gp και/ή την BCRP (π.χ. μακρολίδες, κυκλοσπορίνη, βεραπαμίλη, δρονεδαρόνη, glecaprevir/pibrentasvir) (βλέπε επίσης τον πίνακα που ακολουθεί).

Το bictegravir αναστέλλει τον μεταφορέα οργανικών κατιόντων 2 (OCT2) και την πρωτεΐνη εξώθησης πολλαπλών φαρμάκων και τοξινών 1 (MATE1) *in vitro*. Η συγχορήγηση του Biktarvy με το υπόστρωμα των OCT2 και MATE1, τη μεφορμίνη, δεν οδήγησε σε κλινικά σημαντική αύξηση στην έκθεση στη μεφορμίνη. Το Biktarvy μπορεί να συγχορηγείται με υποστρώματα των OCT2 και MATE1.

Το bictegravir δεν είναι αναστολέας ή επαγωγέας του CYP *in vivo*.

Emtricitabine

In vitro και κλινικές φαρμακοκινητικές μελέτες αλληλεπιδράσεων μεταξύ φαρμάκων έχουν καταδείξει ότι το δυναμικό για μεσολαβούμενες από το CYP αλληλεπιδράσεις που περιλαμβάνουν την emtricitabine με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα είναι χαμηλό. Η συγχορήγηση της emtricitabine με

φαρμακευτικά προϊόντα που αποβάλλονται μέσω ενεργής σωληναριακής απέκκρισης μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της emtricitabine, ή/και του συγχωρηγούμενου φαρμακευτικού προϊόντος. Τα φαρμακευτικά προϊόντα που μειώνουν τη νεφρική λειτουργία μπορεί να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις της emtricitabine.

Tenofovir alafenamide

Το tenofovir alafenamide μεταφέρεται από την Ρ-γλυκοπρωτεΐνη (Ρ-gr) και την πρωτεΐνη αντίστασης του καρκίνου του μαστού (BCRP). Η συγχωρήγηση του Biktarvy με φαρμακευτικά προϊόντα, τα οποία επηρεάζουν ισχυρά τη δραστηριότητα των Ρgr και BCRP μπορεί να οδηγήσει σε μεταβολές στην απορρόφηση του tenofovir alafenamide. Φαρμακευτικά προϊόντα που επάγουν τη δραστηριότητα της Ρgr (π.χ. ριφαμπουτίνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη) αναμένεται να μειώσουν την απορρόφηση του tenofovir alafenamide με αποτέλεσμα μειωμένες συγκεντρώσεις πλάσματος του tenofovir alafenamide, το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια της θεραπευτικής δράσης του Biktarvy και ανάπτυξη αντοχής. Η συγχωρήγηση του Biktarvy με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν τη δραστηριότητα της Ρ gr και της BCRP μπορεί να αυξήσει την απορρόφηση και τη συγκέντρωση πλάσματος του tenofovir alafenamide.

Το tenofovir alafenamide δεν είναι αναστολέας ή επαγωγέας του CYP3A4 *in vivo*.

Άλλες αλληλεπιδράσεις

Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ του Biktarvy ή του(ων) μεμονωμένου(ων) του συστατικού(ών) και των συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων παρατίθενται στον Πίνακα 1 παρακάτω (η αύξηση υποδεικνύεται ως “↑”, η μείωση ως “↓” και καμία μεταβολή ως “↔”, όλα τα όρια μη επίδρασης είναι 70%-143%).

Πίνακας 1: Αλληλεπιδράσεις μεταξύ του Biktarvy ή του(ων) μεμονωμένου(ων) του συστατικού(ών) και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή/πιθανός μηχανισμός αλληλεπίδρασης	Επίδρασεις στα επίπεδα του φαρμακευτικού προϊόντος. Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Σύσταση σχετικά με τη συγχωρήγηση με Biktarvy
ΦΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ		
St. John’s wort (<i>Hypericum perforatum</i>) (Επαγωγή των CYP3A, UGT1A1 και Ρ-gr)	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί με οποιοδήποτε από τα συστατικά του Biktarvy. Η συγχωρήγηση μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις πλάσματος του bictegavir και του tenofovir alafenamide.	Η συγχωρήγηση με το St. John’s wort αντενδείκνυται, λόγω της επίδρασης του St. John’s wort στο συστατικό bictegavir του Biktarvy.
ΦΑΡΜΑΚΑ ΚΑΤΑ ΤΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ		
Αντιμυκοβακτηριακά		
Ριφαμπικίνη (600 mg μία φορά την ημέρα), Bictegavir ¹ (Επαγωγή των CYP3A, UGT1A1 και Ρ-gr)	Bictegavir: AUC: ↓ 75% C _{max} : ↓ 28% Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση με το tenofovir alafenamide. Η συγχωρήγηση με ριφαμπικίνη ενδέχεται να μειώσει τις συγκεντρώσεις του tenofovir alafenamide στο πλάσμα.	Η συγχωρήγηση αντενδείκνυται λόγω της επίδρασης της ριφαμπικίνης στο συστατικό bictegavir του Biktarvy.

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή/πιθανός μηχανισμός αλληλεπίδρασης	Επιδράσεις στα επίπεδα του φαρμακευτικού προϊόντος. Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Biktarvy
<p>Ριφαμπουτίνη (300 mg μία φορά την ημέρα), Bictegravir¹</p> <p>(Επαγωγή των CYP3A και P-gp)</p>	<p>Bictegravir: AUC: ↓ 38% C_{min}: ↓ 56% C_{max}: ↓ 20%</p> <p>Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση με το tenofovir alafenamide. Η συγχορήγηση με ριφαμπουτίνη ενδέχεται να μειώσει τις συγκεντρώσεις του tenofovir alafenamide στο πλάσμα.</p>	<p>Η συγχορήγηση δεν συνιστάται λόγω της αναμενόμενης μείωσης του tenofovir alafenamide.</p>
<p>Ριφαπεντίνη</p> <p>(Επαγωγή των CYP3A και P-gp)</p>	<p>Η αλληλεπίδραση με οποιοδήποτε από τα συστατικά του Biktarvy δεν έχει μελετηθεί. Η συγχορήγηση της ριφαπεντίνης μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις του bictegravir και του tenofovir alafenamide στο πλάσμα.</p>	<p>Η συγχορήγηση δεν συνιστάται.</p>
Αντικοί παράγοντες κατά του HIV-1		
<p>Atazanavir (300 mg μία φορά την ημέρα), Cobicistat (150 mg μία φορά την ημέρα), Bictegravir¹</p> <p>(Αναστολή των CYP3A, UGT1A1 και P-gp)</p>	<p>Bictegravir: AUC: ↑ 306% C_{max}: ↔</p>	<p>Η συγχορήγηση δεν συνιστάται.</p>
<p>Atazanavir (400 mg μία φορά την ημέρα), Bictegravir¹</p> <p>(Αναστολή των CYP3A και UGT1A1)</p>	<p>Bictegravir: AUC: ↑ 315% C_{max}: ↔</p>	<p>Η συγχορήγηση δεν συνιστάται.</p>

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή/πιθανός μηχανισμός αλληλεπίδρασης	Επιδράσεις στα επίπεδα του φαρμακευτικού προϊόντος. Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Biktarvy
Αντιικοί παράγοντες κατά του ιού της Ηπατίτιδας C		
Ledipasvir/ Sofosbuvir (90 mg/400 mg μία φορά την ημέρα), Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir alafenamide ²	Bictegravir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir alafenamide: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Ledipasvir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Μεταβολίτης του sofosbuvir GS-331007: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Δεν είναι απαραίτητη η αναπροσαρμογή της δόσης κατά τη συγχορήγηση.

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή/πιθανός μηχανισμός αλληλεπίδρασης	Επιδράσεις στα επίπεδα του φαρμακευτικού προϊόντος. Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Biktarvy
Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (400/100/100 + 100 mg ³ μία φορά την ημέρα), Bicitegravir/Emtricitabine/Tenofovir alafenamide (Αναστολή των P-gp/BCRP)	Bicitegravir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir alafenamide: AUC: ↑ 57% C _{max} : ↑ 28% Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Μεταβολίτης του sofosbuvir GS-331007: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Voxilaprevir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Δεν είναι απαραίτητη η αναπροσαρμογή της δόσης κατά τη συγχορήγηση.
Αντιμυκητιασικά		
Βορικοναζόλη (300 mg δύο φορές την ημέρα), Bicitegravir ¹ (Αναστολή του CYP3A)	Bicitegravir: AUC: ↑ 61% C _{max} : ↔	Δεν είναι απαραίτητη η αναπροσαρμογή της δόσης κατά τη συγχορήγηση.
Ιτρακοναζόλη Ποζακοναζόλη (Αναστολή των P-gp/BCRP)	Η αλληλεπίδραση με οποιοδήποτε από τα συστατικά του Biktarvy δεν έχει μελετηθεί. Η συγχορήγηση της ιτρακοναζόλης ή της ποζακοναζόλης μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις του bicitegravir στο πλάσμα.	
Μακρολίδες		
Αζιθρομυκίνη Κλαριθρομυκίνη (Αναστολή της P-gp)	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Η συγχορήγηση της αζιθρομυκίνης ή της κλαριθρομυκίνης μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις του bicitegravir στο πλάσμα.	Συνιστάται προσοχή λόγω της πιθανής επίδρασης αυτών των παραγόντων στο συστατικό bicitegravir του Biktarvy.

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή/πιθανός μηχανισμός αλληλεπίδρασης	Επιδράσεις στα επίπεδα του φαρμακευτικού προϊόντος. Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Biktarvy
ΑΝΤΙΕΠΙΛΗΠΤΙΚΑ		
Καρβαμαζεπίνη (τιτλοποιημένη από 100 mg έως 300 mg δύο φορές την ημέρα), emtricitabine/tenofovir alafenamide ⁴ (Επαγωγή των CYP3A, UGT1A1 και P-gp)	Tenofovir alafenamide: AUC: ↓ 54% C _{max} : ↓ 57% Η αλληλεπίδραση με το bictegravir δεν έχει μελετηθεί. Η συγχορήγηση της καρβαμαζεπίνης μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις του bictegravir στο πλάσμα.	Η συγχορήγηση δεν συνιστάται.
Οξκαρβαζεπίνη Φαινοβαρβιτάλη Φαινυτοΐνη (Επαγωγή των CYP3A, UGT1A1 και P-gp)	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί με οποιοδήποτε από τα συστατικά του Biktarvy. Η συγχορήγηση οξκαρβαζεπίνης, φαινοβαρβιτάλης ή φαινυτοΐνης μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις του bictegravir και του tenofovir alafenamide στο πλάσμα.	Η συγχορήγηση δεν συνιστάται.
ΑΝΤΙΟΞΙΝΑ, ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΑ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΚΑΙ ΡΥΘΜΙΣΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ		
Αντιόξινο εναιώρημα που περιέχει μαγνήσιο/αργίλιο (20 ml εφάπαξ δόση ⁵), Bictegravir (Χηλική θεραπεία με πολυσθενή κατιόντα)	Bictegravir (αντιόξινο εναιώρημα 2 ώρες πριν, υπό συνθήκες νηστείας): AUC: ↓ 52% C _{max} : ↓ 58% Bictegravir (αντιόξινο εναιώρημα 2 ώρες μετά, υπό συνθήκες νηστείας): AUC: ↔ C _{max} : ↔ Bictegravir (ταυτόχρονη χορήγηση, υπό συνθήκες νηστείας): AUC: ↓ 79% C _{max} : ↓ 80% Bictegravir (ταυτόχρονη χορήγηση, μαζί με τροφή): AUC: ↓ 47% C _{max} : ↓ 49%	Το Biktarvy δεν θα πρέπει να λαμβάνεται ταυτόχρονα με συμπληρώματα που περιέχουν μαγνήσιο και/ή αργίλιο λόγω της αναμενόμενης σημαντικής μείωσης της έκθεσης στο bictegravir (βλ. παράγραφο 4.4). Το Biktarvy θα πρέπει να χορηγείται τουλάχιστον 2 ώρες πριν ή μαζί με τροφή 2 ώρες μετά από τη λήψη αντιοξίνων που περιέχουν μαγνήσιο και/ή αργίλιο.
Φουμαρικός σίδηρος (324 mg εφάπαξ δόση), Bictegravir (Χηλική θεραπεία με πολυσθενή κατιόντα)	Bictegravir (ταυτόχρονη χορήγηση, υπό συνθήκες νηστείας): AUC: ↓ 63% C _{max} : ↓ 71% Bictegravir (ταυτόχρονη χορήγηση, μαζί με τροφή): AUC: ↔ C _{max} : ↓ 25%	Το Biktarvy θα πρέπει να χορηγείται τουλάχιστον 2 ώρες πριν από τη λήψη συμπληρωμάτων σιδήρου ή να λαμβάνεται μαζί με τροφή.

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή/πιθανός μηχανισμός αλληλεπίδρασης	Επιδράσεις στα επίπεδα του φαρμακευτικού προϊόντος. Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C_{max}, C_{min}¹	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Biktarvy
Ανθρακικό ασβέστιο (1.200 mg εφάπαξ δόση), Bictegravir (Χηλική θεραπεία με πολυσθενή κατιόντα)	Bictegravir (ταυτόχρονη χορήγηση, υπό συνθήκες νηστείας): AUC: ↓ 33% C _{max} : ↓ 42% Bictegravir (ταυτόχρονη χορήγηση, μαζί με τροφή): AUC: ↔ C _{max} : ↔	Το Biktarvy και συμπληρώματα διατροφής που περιέχουν ασβέστιο μπορούν να λαμβάνονται μαζί, ανεξάρτητα από την τροφή.
Σουκραλαφάτη (Χηλική θεραπεία με πολυσθενή κατιόντα)	Η αλληλεπίδραση με οποιοδήποτε από τα συστατικά του Biktarvy δεν έχει μελετηθεί. Η συγχορήγηση μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις του bictegravir στο πλάσμα.	Η συγχορήγηση δεν συνιστάται.
ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΗΠΤΙΚΑ		
Σερτραλίνη (50 mg εφάπαξ δόση), Tenofovir alafenamide ⁶	Tenofovir alafenamide: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Σερτραλίνη: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Καμία αλληλεπίδραση δεν αναμένεται με τα bictegravir και emtricitabine	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης κατά τη συγχορήγηση.
ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΤΙΚΑ		
Κυκλοσπορίνη (ενδοφλέβια ή από του στόματος χρήση) (Αναστολή της P-gp)	Η αλληλεπίδραση με οποιοδήποτε από τα συστατικά του Biktarvy δεν έχει μελετηθεί. Η συγχορήγηση της κυκλοσπορίνης (ενδοφλέβια ή από του στόματος χρήση) αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα αμφότερων του bictegravir και tenofovir alafenamide.	Η συγχορήγηση της κυκλοσπορίνης (ενδοφλέβια ή από του στόματος χρήση) δεν συνιστάται. Εάν απαιτείται συνδυασμός, συνιστάται κλινική και βιολογική παρακολούθηση, ιδίως της νεφρικής λειτουργίας.
ΑΠΟ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΧΟΡΗΓΟΥΜΕΝΑ ΑΝΤΙΔΙΑΒΗΤΙΚΑ		
Μετφορμίνη (500 mg δύο φορές την ημέρα), Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir alafenamide (Αναστολή των OCT2/MATE1)	Μετφορμίνη: AUC: ↑ 39% C _{min} : ↑ 36% C _{max} : ↔	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης της κατά τη συγχορήγηση σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία, κατά την έναρξη της συγχορήγησης του bictegravir με τη μετφορμίνη θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο στενής παρακολούθησης, λόγω του αυξημένου κινδύνου εμφάνισης γαλακτικής οξέωσης σε αυτούς τους ασθενείς. Αν απαιτείται, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο αναπροσαρμογής της δόσης της μετφορμίνης.

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή/πιθανός μηχανισμός αλληλεπίδρασης	Επιδράσεις στα επίπεδα του φαρμακευτικού προϊόντος. Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Biktarvy
ΑΠΟ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΧΟΡΗΓΟΥΜΕΝΑ ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΠΤΙΚΑ		
Νοργεστιμάτη (0,180/0,215/0,250 mg μία φορά την ημέρα)/ Αιθινυλοιστραδιόλη (0,025 mg μία φορά την ημέρα), Bictegavir ¹	Norelgestromin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Δεν είναι απαραίτητη η αναπροσαρμογή της δόσης κατά τη συγχορήγηση.
Νοργεστιμάτη (0,180/0,215/0,250 mg μία φορά την ημέρα), Αιθινυλοιστραδιόλη (0,025 mg μία φορά την ημέρα), Emtricitabine/ Tenofovir alafenamide ⁴	Νοργεστρέλη: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Αιθινυλοιστραδιόλη: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	
ΗΡΕΜΙΣΤΙΚΑ/ΥΠΝΩΤΙΚΑ		
Μιδαζολάμη (2 mg, από του στόματος χορηγούμενο σιρόπι, εφάπαξ δόση), Bictegavir/ Emtricitabine/ Tenofovir alafenamide	Μιδαζολάμη: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Δεν είναι απαραίτητη η αναπροσαρμογή της δόσης κατά τη συγχορήγηση.

1 Μελέτη που διενεργήθηκε χρησιμοποιώντας εφάπαξ δόση bictegavir 75 mg.

2 Μελέτη που διενεργήθηκε χρησιμοποιώντας bictegavir/emtricitabine/tenofovir alafenamide 75/200/25 mg άπαξ ημερησίως.

3 Μελέτη που διενεργήθηκε με επιπλέον 100 mg voxilaprevir για την επίτευξη των εκθέσεων σε voxilaprevir που αναμένονται σε ασθενείς με HCV.

4 Αυτή η μελέτη διενεργήθηκε με χρήση emtricitabine/tenofovir alafenamide 200/25 mg άπαξ ημερησίως.

5 Η μέγιστη περιεκτικότητα του αντιόξινου περιείχε 80 mg υδροξείδιο του αργιλίου, 80 mg υδροξείδιο του μαγνησίου και 8 mg σιμεθικόνης ανά mL.

6 Αυτή η μελέτη διενεργήθηκε με χρήση elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide 150/150/200/10 mg άπαξ ημερησίως.

Βάσει μελετών αλληλεπίδρασης μεταξύ φαρμάκων που διενεργήθηκαν με το Biktarvy ή τα συστατικά του Biktarvy, δεν αναμένονται κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις με: αμλοδιπίνη, ατορβαστατίνη, βουπρενορφίνη, δροσπιρενόνη, φαμισκλοβίρη, φαμοτιδίνη, φλουτικαζόνη, μεθαδόνη, ναλοξόνη, νορβουπρενορφίνη, ομεπραζόλη ή ροσουβαστατίνη.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα δεδομένα (περιπτώσεις έκβασης κύησης λιγότερες από 300) από τη χρήση του bictegavir ή του tenofovir alafenamide σε έγκυες γυναίκες. Ένας μεγάλος αριθμός δεδομένων σε έγκυες γυναίκες (περιπτώσεις έκβασης έκθεσης περισσότερες από 1.000) καταδεικνύουν τη μη ύπαρξη συγγενών διαμαρτιών ή τοξικότητας στο έμβρυο/νεογνό σχετιζόμενων με την emtricitabine.

Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς επιδράσεις της emtricitabine στις παραμέτρους της γονιμότητας, την κύηση, την εμβρυϊκή ανάπτυξη, τον τοκετό ή τη μεταγεννητική ανάπτυξη. Μελέτες του bictegavir και του tenofovir alafenamide, ξεχωριστά χορηγούμενα, σε ζώα δεν έδειξαν στοιχεία τοξικών επιδράσεων στις παραμέτρους της γονιμότητας, την κύηση ή την εμβρυϊκή ανάπτυξη (βλ. παράγραφο 5.3).

Το Biktarvy θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο εάν το ενδεχόμενο όφελος δικαιολογεί τον ενδεχόμενο κίνδυνο για το έμβρυο.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό αν το bictegravir ή το tenofovir alafenamide απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Η emtricitabine απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Σε μελέτες σε ζώα, το bictegravir ανιχνεύθηκε στο πλάσμα θηλαζόντων νεογνών αρουραίου πιθανόν λόγω της παρουσίας του bictegravir στο γάλα, χωρίς επιδράσεις για τα θηλάζοντα νεογνά. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν ότι το tenofovir απεκκρίνεται στο γάλα.

Υπάρχουν ανεπαρκείς πληροφορίες σχετικά με τις επιδράσεις όλων των συστατικών του Biktarvy στα νεογέννητα /βρέφη και συνεπώς το Biktarvy δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Προκειμένου να αποφευχθεί η μετάδοση του ιού HIV στο βρέφος, δεν συνιστάται σε καμία περίπτωση οι γυναίκες που έχουν προσβληθεί από τον ιό HIV να θηλάζουν τα βρέφη τους.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα για τον άνθρωπο σχετικά με την επίδραση του Biktarvy στη γονιμότητα. Μελέτες σε ζώα δεν υποδεικνύουν καμία επίδραση του bictegravir, της emtricitabine ή του tenofovir alafenamide στο ζευγάρι ή τη γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τα συστατικά του Biktarvy αναφέρθηκε ζάλη (βλ. παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Η αξιολόγηση των ανεπιθύμητων ενεργειών βασίζεται στα δεδομένα ασφάλειας από όλες τις μελέτες φάσης 2 και 3 με το Biktarvy και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία. Στις κλινικές μελέτες με τους πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς που λαμβάνουν Biktarvy για ένα διάστημα 144 εβδομάδων, οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν η κεφαλαλγία (5%), η διάρροια (5%) και η ναυτία (4%).

Συνοπτική περίληψη ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες στον Πίνακα 2 παρατίθενται ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και συχνότητα εμφάνισης. Οι συχνότητες προσδιορίζονται ως εξής: συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$) και σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$).

Πίνακας 2: Κατάλογος σε μορφή πίνακα των ανεπιθύμητων ενεργειών

Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
<i>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</i>	
Όχι συχνές:	αναιμία ²
<i>Ψυχιατρικές διαταραχές</i>	
Συχνές:	κατάθλιψη, μη φυσιολογικά όνειρα
Όχι συχνές:	αυτοκτονικός ιδεασμός, απόπειρα αυτοκτονίας (ιδιαίτερα σε ασθενείς με προϋπάρχον ιστορικό κατάθλιψης ή ψυχιατρικής νόσου), άγχος, διαταραχές του ύπνου
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</i>	
Συχνές:	κεφαλαλγία, ζάλη
<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού</i>	
Συχνές:	διάρροια, ναυτία
Όχι συχνές:	έμετος, κοιλιακό άλγος, δυσπεψία, μετεωρισμός

Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
<i>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</i>	
Όχι συχνές:	υπερχολερυθριναιμία
<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</i>	
Όχι συχνές:	αγγειοοίδημα ^{3,4} , εξάνθημα, κνησμός, κνίδωση ⁴
Σπάνιες:	σύνδρομο Stevens-Johnson ⁵
<i>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</i>	
Όχι συχνές:	αρθραλγία
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</i>	
Συχνές:	κόπωση

- 1 Εξαιρουμένων του αγγειοοιδήματος, της αναιμίας, της κνίδωσης και του συνδρόμου Stevens-Johnson (βλ. υποσημειώσεις 2-5), όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναγνωρίστηκαν από τις κλινικές μελέτες του Biktarvy. Οι συχνότερες προέκυψαν από τις κλινικές μελέτες φάσης 3 για το Biktarvy σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς διάρκειας 144 εβδομάδων (GS-US-380-1489 και GS-US-380-1490).
- 2 Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια δεν παρατηρήθηκε στις κλινικές μελέτες για τα προϊόντα που περιέχουν emtricitabine + tenofovir alafenamide αλλά αναγνωρίστηκε από κλινικές μελέτες ή μέσω της εμπειρίας μετά την κυκλοφορία για την emtricitabine όταν χρησιμοποιείται μαζί με άλλα αντιρετροϊκά.
- 3 Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια αναγνωρίστηκε μέσω της παρακολούθησης των προϊόντων που περιέχουν emtricitabine μετά την κυκλοφορία.
- 4 Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια αναγνωρίστηκε μέσω της παρακολούθησης των προϊόντων που περιέχουν tenofovir alafenamide μετά την κυκλοφορία.
- 5 Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια αναγνωρίστηκε μέσω της παρακολούθησης του Biktarvy μετά την κυκλοφορία. Η συχνότητα έχει υπολογιστεί με τη χρήση του 3/X, όπου το X αντιπροσωπεύει τον συνολικό αριθμό ατόμων που εκτέθηκαν στο Biktarvy στις κλινικές δοκιμές (N=3.963).

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Μεταβολικές παράμετροι

Το σωματικό βάρος και τα επίπεδα των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα ενδέχεται να αυξηθούν κατά τη διάρκεια της αντιρετροϊκής θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4)

Σύνδρομο Επανενεργοποίησης του Ανοσοποιητικού Συστήματος

Σε HIV οροθετικούς ασθενείς με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια ενδέχεται να εμφανιστεί, κατά την έναρξη της CART, μία φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικά ή υπολειμματικά ευκαιριακά παθογόνα. Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως η νόσος του Graves και η αυτοάνοση ηπατίτιδα) έχουν επίσης αναφερθεί. Ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος μέχρι την εμφάνιση είναι περισσότερο κυμαινόμενος και αυτά τα συμβάντα μπορεί να συμβούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

Οστεονέκρωση

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις οστεονέκρωσης κυρίως σε ασθενείς με γνωστούς γενικά παράγοντες κινδύνου, προχωρημένη λοίμωξη HIV ή μακράς διάρκειας έκθεση σε CART. Η συχνότητα αυτών είναι άγνωστη (βλ. παράγραφο 4.4).

Μεταβολές στην κρεατινίνη ορού

Το bictegravir έχει δείχθει ότι αυξάνει τα επίπεδα της κρεατινίνης ορού λόγω αναστολής της σωληναριακής απέκκρισης της κρεατινίνης, ωστόσο, αυτές οι αλλαγές δεν θεωρούνται κλινικά σχετικές καθώς δεν αποτυπώνουν τη μεταβολή στο ρυθμό πειραματικής διήθησης. Οι αυξήσεις στα επίπεδα της κρεατινίνης ορού σημειώθηκαν μέχρι την εβδομάδα 4 της θεραπείας και παρέμειναν σταθερές έως την εβδομάδα 144. Στις μελέτες GS-US-380-1489 και GS-US-380-1490, η διάμεση (Q1, Q3) κρεατινίνη ορού αυξήθηκε κατά 0,11 (0,03, 0,19) mg/dL (9,7 [2,7, 16,8] μmol/L), 0,11 (0,04, 0,19) mg/dL (9,7 [3,5, 16,8] μmol/L και 0,12 (0,06, 0,21) mg/dL (10,6 [5,3, 18,6] μmol/L) από την αρχική εκτίμηση έως την εβδομάδα 144 στις ομάδες του Biktarvy, abacavir/dolutegravir/λαμιβουδίνη και dolutegravir + emtricitabine/tenofovir alafenamide αντίστοιχα. Δεν υπήρξαν διακοπές λόγω νεφρικών ανεπιθύμητων συμβάντων έως την εβδομάδα 144 στους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε Biktarvy σε κλινικές μελέτες.

Μεταβολές στη χολερυθρίνη

Στις μελέτες GS-US-380-1489 και GS-US-380-1490, παρατηρήθηκαν αυξήσεις στα επίπεδα της ολικής χολερυθρίνης στο 17% των πρωτοθεραπευόμενων ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε το

Biktarvy μέχρι την εβδομάδα 144. Οι αυξήσεις ήταν κυρίως βαθμού 1 (12%) και βαθμού 2 (4%) ($\geq 1,0$ έως $2,5 \times$ το ανώτατο φυσιολογικό όριο [ULN]) και δεν σχετίστηκαν με ηπατικές ανεπιθύμητες ενέργειες ή άλλες σχετιζόμενες με τις ηπατικές παραμέτρους εργαστηριακές ανωμαλίες. Πέντε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε Biktarvy (1%) είχαν αυξήσεις χολερυθρίνης βαθμού 3 οι οποίες δεν θεωρήθηκαν σχετικές με το φάρμακο της μελέτης. Δεν υπήρξαν διακοπές λόγω ηπατικών ανεπιθύμητων συμβάντων έως την εβδομάδα 144 στις κλινικές μελέτες του Biktarvy.

Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

Ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας B

Σε 16 ενήλικες ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη από τους ιούς HIV/HBV στους οποίους χορηγήθηκε το Biktarvy (8 HIV/HBV πρωτοθεραπευόμενοι ενήλικες στη μελέτη GS-US-380-1490, 8 HIV/HBV κατεσταλμένοι ενήλικες στη μελέτη GS-US-380-1878), το προφίλ ασφάλειας του Biktarvy ήταν παρόμοιο με εκείνο που παρατηρήθηκε στους ασθενείς που έχουν προσβληθεί από λοίμωξη μόνο από τον ιό HIV-1 (βλ. παράγραφο 5.1).

Ηλικιωμένοι

Οι μελέτες GS-US-380-1844, GS-US-380-1878 και η ειδική μελέτη GS-US-380-4449 σε ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών (αξιολόγηση 86 ιολογικά κατεσταλμένων ατόμων ηλικίας ≥ 65 ετών με HIV-1 λοίμωξη) περιελάμβαναν 111 ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών που έλαβαν Biktarvy. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές ως προς το προφίλ ασφάλειας του Biktarvy σε αυτούς τους ασθενείς.

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Η ασφάλεια του emtricitabine + tenofovir alafenamide αξιολογήθηκε σε μια μονού σκέλους, ανοιχτή κλινική μελέτη (GS-US-292-1825), στην οποία 55 ιολογικά κατεσταλμένοι ασθενείς με λοίμωξη από HIV-1 και νεφρική νόσο τελικού σταδίου (eGFR_{CG} < 15 mL/min) υπό χρόνια αιμοδιύλιση έλαβαν emtricitabine + tenofovir alafenamide σε συνδυασμό με elvitegravir + cobicistat ως δισκίο συνδυασμού σταθερής δόσης για 96 εβδομάδες. Σε μια φάση επέκτασης της Μελέτης GS-US-292-1825, 10 ασθενείς άλλαξαν σε Biktarvy για 48 εβδομάδες. Δεν διαπιστώθηκαν επιπλέον ανεπιθύμητες ενέργειες στους ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου υπό χρόνια αιμοδιύλιση σε αυτήν τη μελέτη (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται για ενδείξεις τοξικότητας (βλ. παράγραφο 4.8). Η θεραπεία της υπερδοσολογίας με Biktarvy αποτελείται από γενικά υποστηρικτικά μέτρα συμπεριλαμβανομένης της παρακολούθησης των ζωτικών παραμέτρων καθώς και την παρατήρηση της κλινικής κατάστασης του ασθενούς.

Δεν υπάρχει συγκεκριμένο αντίδοτο για υπερδοσολογία με το Biktarvy. Δεδομένου ότι το bictegravir δεσμεύεται σε υψηλό βαθμό με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, είναι απίθανο να μπορεί να απομακρυνθεί σημαντικά μέσω αιμοδιύλισης ή περιτοναϊκής κάθαρσης. Η emtricitabine μπορεί να απομακρυνθεί μέσω αιμοδιύλισης, η οποία απομακρύνει περίπου το 30% της δόσης της emtricitabine για μία χρονική περίοδο αιμοδιύλισης διάρκειας 3 ωρών εάν αυτή ξεκινήσει εντός 1,5 ώρας από τη χορήγηση της emtricitabine. Το tenofovir απομακρύνεται αποτελεσματικά μέσω αιμοδιύλισης με συντελεστή εκχύλισης περίπου 54%. Δεν είναι γνωστό εάν η emtricitabine ή το tenofovir μπορούν να απομακρυνθούν με περιτοναϊκή κάθαρση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιϊικά για συστηματική χρήση, αντιϊικά για τη θεραπεία των HIV λοιμώξεων, συνδυασμοί Κωδικός ATC: J05AR20

Μηχανισμός δράσης και φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Το bictegravir είναι ένας αναστολέας της μεταφοράς κλώνων ιντεγκράσης (INSTI) το οποίο δεσμεύεται στο ενεργό κέντρο της ιντεγκράσης και μπλοκάρει το στάδιο της μεταφοράς κλώνου της ενσωμάτωσης του ρετροϊκού δεοξυριβονουκλεϊκού οξέος (DNA) που είναι απαραίτητο για τον κύκλο πολλαπλασιασμού του HIV. Το bictegravir εμφανίζει δραστηριότητα κατά του ιού HIV-1 και HIV-2.

Η emtricitabine είναι ένας νουκλεοσιδικός αναστολέας της ανάστροφης μεταγραφάσης (NRTI) και νουκλεοσιδικό ανάλογο της 2' δεοξυκυτιδίνης. Η emtricitabine φωσφορυλιώνεται από τα κυτταρικά ένζυμα και σχηματίζει την τριφωσφορική emtricitabine. Η τριφωσφορική emtricitabine αναστέλλει την αντιγραφή του HIV μέσω της ενσωμάτωσης στο ιικό DNA από την ανάστροφη μεταγραφάση (RT) του HIV, οδηγώντας στον τερματισμό της αλύσου του DNA. Η emtricitabine εμφανίζει δραστηριότητα κατά των ιών HIV 1, HIV 2 και HBV.

Το tenofovir alafenamide είναι ένας νουκλεοτιδικός αναστολέας της ανάστροφης μεταγραφάσης (NtRTI) και φωσφοροαμιδικό προφάρμακο του tenofovir (ανάλογο της μονοφωσφορικής 2' δεοξυαδενοσίνης). Το tenofovir alafenamide διαπερνά τα κύτταρα και λόγω της αυξημένης σταθερότητας στο πλάσμα και της ενδοκυτταρικής ενεργοποίησης μέσω υδρόλυσης από την καθεψίνη A, το tenofovir alafenamide είναι πιο αποτελεσματικό από το tenofovir disoproxil όσον αφορά στη συγκέντρωση του tenofovir στα μονοκύτταρα κύτταρα του περιφερικού αίματος (PBMCs) (συμπεριλαμβανομένων των λεμφοκυττάρων και άλλων κυττάρων-στόχων του HIV) και στα μακροφάγα. Το ενδοκυτταρικό tenofovir στη συνέχεια φωσφορυλιώνεται στον φαρμακολογικά ενεργό μεταβολίτη διφωσφορικό tenofovir. Το διφωσφορικό tenofovir αναστέλλει την αντιγραφή του HIV μέσω ενσωμάτωσης στο ιικό DNA από την RT του HIV, οδηγώντας στον τερματισμό της αλύσου του DNA. Το tenofovir εμφανίζει δραστηριότητα κατά του ιού HIV 1, HIV 2 και του ιού HBV.

Αντιική δράση *in vitro*

Η αντιική δράση του bictegravir έναντι εργαστηριακών και κλινικά απομονωθέντων στελεχών του HIV-1 αξιολογήθηκε σε λεμφοβλαστοειδείς κυτταρικές σειρές, PBMC, πρωτογενή μονοκύτταρα/μακροφάγα κύτταρα και σε CD4+ T-λεμφοκύτταρα. Οι τιμές 50% αποτελεσματικής συγκέντρωσης (EC_{50}) για το bictegravir κυμαίνονταν από < 0,05 έως 6,6 nM. Η προσαρμοσμένη στην πρωτεΐνη τιμή EC_{95} του bictegravir ήταν 361 nM (0,162 μg/mL) για τον ιό HIV-1 αγρίου τύπου. Το bictegravir εμφάνισε αντιϊκή δραστηριότητα σε ομάδα κυτταρικής καλλιέργειας κατά του ιού HIV-1 (M, N, O), συμπεριλαμβανομένων των υποτύπων A, B, C, D, E, F και G (οι τιμές EC_{50} κυμαίνονταν από < 0,05 έως 1,71 nM), καθώς και δραστηριότητα κατά του ιού HIV-2 (EC_{50} = 1,1 nM).

Η αντιϊκή δράση της emtricitabine έναντι των εργαστηριακών και κλινικά απομονωθέντων στελεχών του HIV 1 αξιολογήθηκε σε λεμφοβλαστοειδείς κυτταρικές σειρές, στην MAGI CCR5 κυτταρική σειρά και σε PBMCs. Οι τιμές EC_{50} για την emtricitabine κυμαίνονταν από 0,0013 έως 0,64 μM. Η emtricitabine επέδειξε αντιϊκή δράση σε κυτταρική καλλιέργεια κατά των HIV-1 κλάδων A, B, C, D, E, F και G (οι τιμές EC_{50} κυμαίνονταν από 0,007 έως 0,075 μM) και κατέδειξε δραστηριότητα έναντι του HIV-2 (οι τιμές EC_{50} κυμαίνονταν από 0,007 έως 1,5 μM).

Η αντιϊκή δράση του tenofovir alafenamide έναντι των εργαστηριακών και κλινικά απομονωθέντων στελεχών HIV-1 υπότυπου B αξιολογήθηκε σε λεμφοβλαστοειδείς κυτταρικές σειρές, PBMCs, πρωτογενή μονοκύτταρα/μακροφάγα κύτταρα και σε CD4+ T-λεμφοκύτταρα. Οι τιμές EC_{50} για το tenofovir alafenamide κυμαίνονταν από 2,0 έως 14,7 nM. Το tenofovir alafenamide επέδειξε αντιϊκή δράση στην κυτταρική καλλιέργεια έναντι όλων των HIV-1 ομάδων (M, N και O),

συμπεριλαμβανομένων των υποτύπων A, B, C, D, E, F και G (οι τιμές EC₅₀ κυμαίνονταν από 0,10 έως 12,0 nM) καθώς και δραστηριότητα κατά του ιού HIV-2 (οι τιμές EC₅₀ κυμαίνονταν από 0,91 έως 2,63 nM).

Αντοχή

In vitro

Στην κυτταρική καλλιέργεια έχουν επιλεγεί τα απομονωθέντα στελέχη HIV-1 με μειωμένη ευαισθησία στο bicitegravir. Σε μία πρώτη επιλογή, προέκυψαν οι υποκαταστάσεις αμινοξέων M50I και R263K και η φαινοτυπική ευαισθησία στο bicitegravir μειώθηκε κατά 1,3, 2,2 και 2,9 φορές για τις M50I, R263K και M50I + R263K, αντίστοιχα. Σε μία δεύτερη επιλογή, προέκυψαν οι υποκαταστάσεις αμινοξέων T66I και S153F και η φαινοτυπική ευαισθησία στο bicitegravir παρέκκλινε κατά 0,4, 1,9 και 0,5 φορές για τις T66I, S153F και T66I + S153F, αντίστοιχα.

Στην κυτταρική καλλιέργεια έχουν επιλεγεί τα απομονωθέντα στελέχη HIV-1 με μειωμένη ευαισθησία στην emtricitabine και έφεραν τις μεταλλάξεις M184V/I στην RT του ιού HIV-1.

Στην κυτταρική καλλιέργεια έχουν επιλεγεί τα απομονωθέντα στελέχη HIV-1 με μειωμένη ευαισθησία στο tenofovir alafenamide και έφεραν μία K65R μετάλλαξη στην RT του HIV-1. Επιπρόσθετα, μια K70E μετάλλαξη στην RT του HIV-1 παρατηρήθηκε παροδικά. Τα απομονωθέντα στελέχη HIV-1 που φέρουν τη μετάλλαξη K65R έχουν χαμηλού επιπέδου μειωμένη ευαισθησία στην abacavir, emtricitabine, tenofovir και λαμβουδίνη. *In vitro* μελέτες επιλογής αντοχής σε φάρμακο με την tenofovir alafenamide δεν έχουν δείξει καμία ανάπτυξη υψηλού επιπέδου μετά από εκτεταμένη καλλιέργεια.

Στους πρωτοθεραπευόμενους (μελέτες GS-US-380-1489 και GS-US-380-1490) και ιολογικά κατεσταλμένους ασθενείς (μελέτες GS-US-380-1844 και GS-US-380-1878), κανένας ασθενής που λαμβάνει θεραπεία με Biktarvy δεν είχε HIV-1 με οφειλόμενη στη θεραπεία γονοτυπική ή φαινοτυπική αντοχή στα bicitegravir, emtricitabine ή tenofovir alafenamide, στον τελικό πληθυσμό ανάλυσης της αντοχής (n = 11) με HIV-1 RNA \geq 200 αντίγραφα/mL κατά τη χρονική στιγμή της επιβεβαίωσης της ιολογικής αποτυχίας, στην εβδομάδα 48 ή στην πρόιμη διακοπή του υπό μελέτη φαρμάκου (όλες οι μελέτες) ή στην εβδομάδα 96 ή την εβδομάδα 144 (μελέτες μόνο σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς) ή της πρόιμης διακοπής του υπό μελέτη φαρμάκου. Στο χρονικό σημείο της ένταξης στη μελέτη, ένας πρωτοθεραπευόμενος ασθενής είχε προϋπάρχουσες μεταλλάξεις Q148H + G140S σχετιζόμενες με την αντοχή στον αναστολέα INSTI και είχε επίπεδα HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/mL την Εβδομάδα 4 έως την Εβδομάδα 144. Επιπλέον, 6 ασθενείς είχαν προϋπάρχουσα μετάλλαξη T97A σχετιζόμενη με την αντοχή στον αναστολέα INSTI και όλοι είχαν επίπεδα HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/mL την Εβδομάδα 144 ή στην τελευταία επίσκεψη.

Διασταυρούμενη αντοχή

Η ευαισθησία του bicitegravir ελέγχθηκε έναντι 64 ανθεκτικών στον INSTI κλινικών απομονωθέντων στελεχών (20 με απλές υποκαταστάσεις και 44 με 2 ή περισσότερες αντικαταστάσεις). Από αυτά, όλα τα μονά και διπλά μεταλλαγμένα απομονωθέντα στελέχη τα οποία στερούνται τις μεταλλάξεις Q148H/K/R και 10 από τα 24 απομονωθέντα στελέχη που φέρουν τις Q148H/K/R με επιπρόσθετες σχετιζόμενες με την αντοχή στον INSTI υποκαταστάσεις είχαν \leq 2,5 φορές μειωμένη ευαισθησία στο bicitegravir. Σε 14 από τα 24 απομονωθέντα στελέχη τα οποία έφεραν τις υποκαταστάσεις G140A/C/S και Q148H/R/K στην ιντεγκράση βρέθηκε > 2,5 φορές μειωμένη ευαισθησία στο bicitegravir. Από αυτά, 9 από τα 14 απομονωθέντα στελέχη έφεραν επιπλέον μεταλλάξεις στις θέσεις L74M, T97A, ή E138A/K. Σε μια ξεχωριστή μελέτη, οι κατευθυνόμενες από τη θέση μεταλλάξεις με G118R και T97A+G118R είχαν 3,4 και 2,8 φορές μειωμένη ευαισθησία στο bicitegravir, αντιστοίχως. Η συνάφεια αυτών των δεδομένων *in vitro* διασταυρούμενης αντοχής μένει να θεμελιωθεί στην κλινική πρακτική.

Το bicitegravir κατέδειξε ισοδύναμη αντιϊκή δραστηριότητα έναντι 5 ανθεκτικών στον μη νουκλεοσιδικό αναστολέα της ανάστροφης μεταγραφάσης (NNRTI), 3 ανθεκτικών στον NRTI και 4 ανθεκτικών στον αναστολέα πρωτεάσης (PI) μεταλλαγμένων κλώνων HIV-1 συγκριτικά με το στέλεχος αγρίου τύπου.

Ιοί ανθεκτικοί στην emtricitabine που έφεραν την υποκατάσταση M184V/I, εμφάνισαν διασταυρούμενη αντοχή στη λαμβουδίνη, αλλά διατήρησαν την ευαισθησία τους στη διδανοσίνη, τη σταβουδίνη, το tenofovir και τη ζιδοβουδίνη.

Οι μεταλλάξεις K65R και K70E έχουν ως αποτέλεσμα τη μειωμένη ευαισθησία στο abacavir, τη διδανοσίνη, τη λαμβουδίνη, την emtricitabine και το tenofovir, αλλά διατηρούν την ευαισθησία στη ζιδοβουδίνη. Ο ανθεκτικός στο πολυνουκλεοσίδιο ιός HIV-1 που φέρει τη μετάλλαξη διπλής εισαγωγής T69S ή το σύμπλεγμα μεταλλάξεων Q151M που περιλαμβάνει και την K65R έδειξε μειωμένη ευαισθησία στην tenofovir alafenamide.

Κλινικά δεδομένα

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Biktarvy στους πρωτοθεραπευόμενους ενήλικες με λοίμωξη από τον ιό HIV-1 βασίζεται σε δεδομένα από δύο τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με δραστική ουσία μελέτες διάρκειας 48 εβδομάδων και 144 εβδομάδων GS-US-380-1489 (n=629) και GS-US-380-1490 (n = 645).

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Biktarvy στους ιολογικά κατεσταλαμένους, προσβεβλημένους από τον ιό HIV-1 ενήλικες βασίζεται σε δεδομένα από μία τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με δραστική ουσία μελέτη διάρκειας 48 εβδομάδων GS-US-380-1844 (n = 563) και σε μία τυχαιοποιημένη, ανοιχτή, ελεγχόμενη με δραστική ουσία μελέτη GS-US-380-1878 (n = 577).

Πρωτοθεραπευόμενοι ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη

Στη μελέτη GS-US-380-1489, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 ώστε να λαμβάνουν είτε bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide (B/F/TAF) (n = 314) είτε abacavir/dolutegravir/λαμβουδίνη (600/50/300 mg) (n = 315) μία φορά την ημέρα. Στη μελέτη GS-US-380-1490, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 ώστε να λαμβάνουν είτε B/F/TAF (n = 320) ή dolutegravir + emtricitabine/tenofovir alafenamide (50/+200/25 mg) (n = 325) μία φορά την ημέρα.

Στις μελέτες GS-US-380-1489 και GS-US-380-1490, η μέση ηλικία ήταν 35 έτη (εύρος 18-77), το 89% ήταν άνδρες, το 58% ήταν λευκοί, το 35% ήταν μαύροι και το 3% Ασιάτες. Είκοσι τέσσερα τοις εκατό των ασθενών αναγνωρίστηκε ως Ισπανικής/Λατινικής καταγωγής. Ο επιπολασμός των διαφορετικών υποτύπων ήταν συγκρίσιμος και στις 3 ομάδες θεραπείας, με τον υπότυπο B να είναι ο επικρατέστερος και στις δύο ομάδες. Το 11% ήταν μη-B υποτύπου. Η μέση αρχική τιμή HIV-1 RNA πλάσματος ήταν 4,4 log₁₀ αντίγραφα/mL (εύρος 1,3-6,6). Ο μέσος αρχικός αριθμός CD4+ κυττάρων ήταν 460 κύτταρα/mm³ (εύρος 0-1636) και το 11% είχε αριθμό CD4+ κυττάρων μικρότερο από 200 κύτταρα/mm³. Δέκα οκτώ τοις εκατό των ασθενών είχε αρχικά ιικά φορτία μεγαλύτερα από 100.000 αντίγραφα/mL. Σε αμφότερες τις μελέτες, οι ασθενείς στρωματοποιήθηκαν ανάλογα με την αρχική τιμή HIV-1 RNA (λιγότερα από ή ίσα με 100.000 αντίγραφα/mL, περισσότερα από 100.000 αντίγραφα/mL έως λιγότερα ή ίση με 400.000 αντίγραφα/mL ή περισσότερα από 400.000 αντίγραφα/mL), ανάλογα με τον αριθμό των CD4+ κυττάρων (λιγότερα από 50 κύτταρα/μL, 50-199 κύτταρα/μL ή περισσότερα από ή ίσα με 200 κύτταρα/μL) και ανάλογα με την περιοχή (Η.Π.Α ή εκτός των Η.Π.Α).

Στον Πίνακα 3 παρουσιάζονται οι εκβάσεις θεραπείας των μελετών GS-US-380-1489 και GS-US-380-1490 έως τις εβδομάδες 48 και 144.

Πίνακας 3: Συγκεντρωτικές ιολογικές εκβάσεις στις Μελέτες GS-US-380-1489 και GS-US-380-1490 κατά τις Εβδομάδες 48^α και 144^β

	Εβδομάδα 48			Εβδομάδα 144		
	B/F/TAF (n = 634) ^γ	ABC/DTG/ 3TC (n = 315) ^δ	DTG + F/TAF (n = 325) ^ε	B/F/TAF (n = 634) ^γ	ABC/DTG/ 3TC (n = 315) ^δ	DTG + F/TAF (n = 325) ^ε
HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/mL	91%	93%	93%	82%	84%	84%
Διαφορά θεραπείας (95% ΔΕ) B/F/TAF έναντι ουσίας σύγκρισης	-	-2,1% (-5,9% έως 1,6%)	-1,9% (-5,6% έως 1,8%)	-	-2,7% (-7,8% έως 2,4%)	-1,9% (-7,0% έως 3,1%)
HIV-1 RNA ≥ 50 αντίγραφα/mL^ς	3%	3%	1%	3%	3%	3%
Χωρίς ιολογικά δεδομένα στο παράθυρο της εβδομάδας 48 ή 144	6%	4%	6%	16%	13%	13%
Διέκοψαν το φάρμακο της μελέτης λόγω ΑΕ ή θανάτου ^ι	<1%	1%	1%	2%	2%	3%
Διέκοψαν το φάρμακο της μελέτης για άλλους λόγους και τελευταία διαθέσιμη τιμή HIV- 1 RNA < 50 αντίγραφα/mL ^η	4%	3%	4%	13%	11%	9%
Ελλιπή δεδομένα κατά τη διάρκεια του παραθύρου αλλά συνεχίζουν το φάρμακο της μελέτης	2%	<1%	1%	1%	<1%	1%
Αναλογία (%) ασθενών με HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/mL κατά υποκατηγορία						
Ανά αρχικό ιικό φορτίο ≤ 100.000 αντίγραφα/mL	92%	94%	93%	82%	86%	84%
> 100.000 αντίγραφα/mL	87%	90%	94%	79%	74%	83%
Ανά αρχικό αριθμό κυττάρων CD4+						
< 200 κύτταρα/mm ³	90%	81%	100%	80%	69%	91%
≥ 200 κύτταρα/mm ³	91%	94%	92%	82%	86%	83%
HIV-1 RNA < 20 αντίγραφα/mL	85%	87%	87%	78%	82%	79%

ABC = abacavir DTG = dolutegravir 3TC = λαμβουδίνη F/TAF = emtricitabine/tenofovir alafenamide

α Το παράθυρο της εβδομάδας 48 ήταν μεταξύ της Ημέρας 295 και 378 (συμπεριλαμβανομένης).

β Το παράθυρο της εβδομάδας 144 ήταν μεταξύ της Ημέρας 967 και 1050 (συμπεριλαμβανομένης).

γ Συγκεντρωτικά δεδομένα από τη μελέτη GS-US-380-1489 (n = 314) και τη μελέτη GS-US-380-1490 (n = 320).

δ Μελέτη GS-US-380-1489.

ε Μελέτη GS-US-380-1490.

στ Συμπεριλήφθηκαν ασθενείς οι οποίοι είχαν ≥ 50 αντίγραφα/mL στο παράθυρο Εβδομάδας 48 ή 144, ασθενείς που διέκοψαν πρόωπα λόγω έλλειψης ή απώλειας αποτελεσματικότητας (n = 0), ασθενείς που διέκοψαν για λόγους διαφορετικούς από ανεπιθύμητη ενέργεια (ΑΕ), θάνατο ή έλλειψη ή απώλεια αποτελεσματικότητας (B/F/TAF n = 12 και 15, ABC/DTG/3TC n = 2 και 7, DTG+F/TAF n = 3 και 6, στις Εβδομάδες 48 και 144, αντίστοιχα) και κατά το χρόνο της διακοπής είχαν ιική τιμή ≥ 50 αντίγραφα/mL.

ς Περιλαμβάνει ασθενείς που διέκοψαν λόγω ΑΕ ή θανάτου σε οποιοδήποτε χρονικό σημείο από την Ημέρα 1 μέχρι το χρονικό παράθυρο, εάν αυτό οδήγησε σε απουσία ιολογικών δεδομένων σχετικά με τη θεραπεία κατά τη διάρκεια του καθορισμένου παραθύρου.

η Περιλαμβάνει ασθενείς που διέκοψαν για λόγους διαφορετικούς από ΑΕ, θάνατο ή έλλειψη ή απώλεια αποτελεσματικότητας, π.χ. απόσυρση συναίνεσης, απώλεια παρακολούθησης, κ.ο.κ.

Το B/F/TAF ήταν μη κατώτερο στην επίτευξη HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/mL σε αμφοτέρες τις εβδομάδες 48 και 144 όταν συγκρίθηκε με abacavir/dolutegravir/λαμβουδίνη και με dolutegravir + emtricitabine/tenofovir alafenamide, αντίστοιχα. Οι εκβάσεις της θεραπείας ανάμεσα

στις ομάδες θεραπείας ήταν παρόμοιες μεταξύ των υποομάδων ανά ηλικία, φύλο, φυλή, αρχικό ιικό φορτίο, αρχικό αριθμό CD4+ κυττάρων και περιοχή.

Στις μελέτες GS-US-380-1489 και GS-US-380-1490, η μέση αύξηση από την αρχική εκτίμηση στον αριθμό των CD4+ κυττάρων κατά την εβδομάδα 144 ήταν 288, 317 και 289 κύτταρα/mm³ στις συγκεντρωτικές ομάδες για το B/F/TAF, abacavir/dolutegravir/λαμιβουδίνη και dolutegravir + emtricitabine/tenofovir alafenamide, αντιστοίχως.

Ιολογικά κατεσταλμένοι ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη

Στη μελέτη GS-US-380-1844, αξιολογήθηκαν η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της αλλαγής από ένα σχήμα με dolutegravir + abacavir/λαμιβουδίνη ή abacavir/dolutegravir/λαμιβουδίνη σε B/F/TAF σε μία τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη ιολογικά κατεσταλμένων ενηλίκων (HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/mL) με HIV-1 λοίμωξη (n = 563). Οι ασθενείς πρέπει να είναι σταθερά κατεσταλμένοι (HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/mL) κατά την αρχική εκτίμηση για τουλάχιστον 3 μήνες πριν από την έναρξη στη μελέτη. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 είτε σε αλλαγή σε B/F/TAF στην έναρξη (n = 282) είτε σε παραμονή στο αρχικό αντιρετροϊκό τους σχήμα (n = 281). Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν τα 45 έτη (εύρος 20-71 έτη), το 89% ήταν άνδρες, το 73% ήταν λευκοί και το 22% ήταν μαύροι. Δέκα επτά τοις εκατό των ασθενών αναγνωρίστηκε ως Ισπανικής/Λατινικής καταγωγής. Ο επιπολασμός των διαφορετικών HIV-1 υποτύπων ήταν συγκρίσιμος μεταξύ των ομάδων θεραπείας, με τον υπότυπο B να είναι ο επικρατέστερος και στις δύο ομάδες. Το 5% ήταν μη-B υποτύπου. Ο μέσος αρχικός αριθμός CD4+ κυττάρων ήταν 723 κύτταρα/mm³ (εύρος 124-2.444).

Στη μελέτη GS-US-380-1878, αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της αλλαγής από abacavir/λαμιβουδίνη ή emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (200/300 mg) συν atazanavir ή darunavir (ενισχυμένα είτε με cobicistat ή ritonavir) σε B/F/TAF, σε μία τυχαιοποιημένη, ανοιχτή μελέτη ιολογικά κατεσταλμένων ενηλίκων με HIV-1 λοίμωξη (n = 577). Οι ασθενείς πρέπει να είναι σταθερά κατεσταλμένοι υπό την αγωγή που λάμβαναν κατά την έναρξη για τουλάχιστον 6 μήνες και να μην έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με οποιοδήποτε INSTI. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 είτε σε αλλαγή σε B/F/TAF (n=290) είτε σε παραμονή στο αρχικό αντιρετροϊκό τους σχήμα (n = 287). Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν τα 46 έτη (εύρος 20-79 έτη), το 83% ήταν άνδρες, το 66% ήταν λευκοί και το 26% ήταν μαύροι. Δέκα εννέα τοις εκατό των ασθενών αναγνωρίστηκε ως Ισπανικής/Λατινικής καταγωγής. Ο μέσος αρχικός αριθμός CD4+ κυττάρων ήταν 663 κύτταρα/mm³ (εύρος 62-2582). Ο επιπολασμός των διαφορετικών υποτύπων ήταν συγκρίσιμος σε όλες τις ομάδες θεραπείας, με τον υπότυπο B να είναι ο επικρατέστερος και στις δύο ομάδες. Το 11% ήταν μη-B υποτύπου. Οι ασθενείς στρωματοποιήθηκαν ανάλογα με το προηγούμενο σχήμα θεραπείας. Κατά την αρχική εκτίμηση, το 15% των ασθενών λάμβαναν abacavir/λαμιβουδίνη συν atazanavir ή darunavir (ενισχυμένα είτε με cobicistat ή ritonavir) και το 85% των ασθενών λάμβαναν emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate συν atazanavir ή darunavir (ενισχυμένα είτε με cobicistat ή ritonavir).

Στον Πίνακα 4 παρουσιάζονται οι εκβάσεις θεραπειών των μελετών GS-US-380-1844 και GS-US-380-1878 έως την εβδομάδα 48.

Πίνακας 4: Ιολογικές εκβάσεις των μελετών GS-US-380-1844 και GS-US-380-1878 κατά την Εβδομάδα 48^α

	Μελέτη GS-US-380-1844		Μελέτη GS-US-380-1878	
	B/F/TAF (n = 282)	ABC/DTG/3TC (n = 281)	B/F/TAF (n = 290)	Αρχικό ATV ή σχήμα με βάση το DRV (n = 287)
HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/mL	94%	95%	92%	89%
Διαφορά θεραπείας (95% ΔΕ)	-1,4% (-5,5% έως 2,6%)		3,2% (-1,6% έως 8,2%)	
HIV-1 RNA ≥ 50 αντίγραφα/mL^β	1%	<1%	2%	2%
Διαφορά θεραπείας (95% ΔΕ)	0,7% (-1,0% έως 2,8%)		0,0% (-2,5% έως 2,5%)	

	Μελέτη GS-US-380-1844		Μελέτη GS-US-380-1878	
	B/F/TAF (n = 282)	ABC/DTG/3TC (n = 281)	B/F/TAF (n = 290)	Αρχικό ATV ή σχήμα με βάση το DRV (n = 287)
Χωρίς ιολογικά δεδομένα στο παράθυρο της εβδομάδας 48	5%	5%	6%	9%
Διέκοψαν το φάρμακο της μελέτης λόγω ΑΕ ή θανάτου και τελευταία διαθέσιμη τιμή HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/mL	2%	1%	1%	1%
Διέκοψαν το φάρμακο της μελέτης για άλλους λόγους και τελευταία διαθέσιμη τιμή HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/mL ^γ	2%	3%	3%	7%
Ελλιπή δεδομένα κατά τη διάρκεια του παραθύρου αλλά συνεχίζουν το φάρμακο της μελέτης	2%	1%	2%	2%

ABC = abacavir ATV = atazanavir DRV = δαρουναβίρη DTG = dolutegravir 3TC = λαμβουδίνη

α Το παράθυρο της εβδομάδας 48 ήταν μεταξύ της ημέρας 295 και 378 (συμπεριλαμβανομένης).

β Συμπεριλήφθηκαν ασθενείς οι οποίοι είχαν ≥ 50 αντίγραφα/mL στο παράθυρο Εβδομάδας 48, ασθενείς που διέκοψαν πρώιμα λόγω έλλειψης ή απώλειας αποτελεσματικότητας, ασθενείς που διέκοψαν για λόγους διαφορετικούς από έλλειψη ή απώλεια αποτελεσματικότητας και κατά το χρόνο της διακοπής είχαν ική τιμή ≥ 50 αντίγραφα/mL.

γ Περιλαμβάνει ασθενείς που διέκοψαν για λόγους διαφορετικούς από ΑΕ, θάνατο ή έλλειψη ή απώλεια αποτελεσματικότητας, π.χ. απόσυρση συναίνεσης, απώλεια παρακολούθησης κ.ο.κ.

Το B/F/TAF ήταν μη κατώτερο του σχήματος ελέγχου και στις δύο μελέτες. Οι εκβάσεις της θεραπείας μεταξύ των ομάδων θεραπείας ήταν παρόμοιες σε όλες τις υποομάδες ανά ηλικία, φύλο, φυλή και περιοχή.

Στη μελέτη GS-US-380-1844, η μέση μεταβολή από την αρχική εκτίμηση στον αριθμό των CD4+ κυττάρων στην Εβδομάδα 48 ήταν -31 κύτταρα/ mm^3 στους ασθενείς που άλλαξαν σε B/F/TAF και 4 κύτταρα/ mm^3 στους ασθενείς που παρέμειναν σε abacavir/dolutegravir/λαμβουδίνη. Στη μελέτη GS-US-380-1878, η μέση μεταβολή από την αρχική εκτίμηση στον αριθμό των CD4+ κυττάρων στην Εβδομάδα 48 ήταν 25 κύτταρα/ mm^3 στους ασθενείς που άλλαξαν σε B/F/TAF και 0 κύτταρα/ mm^3 στους ασθενείς που παρέμειναν στο αρχικό τους σχήμα.

Ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό HIV και HBV

Ο αριθμός των ασθενών με συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό HIV και HBV που έλαβαν θεραπεία με B/F/TAF είναι περιορισμένος. Στη μελέτη GS-US-380-1490, 8 ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό HIV και HBV κατά την αρχική εκτίμηση τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λάβουν B/F/TAF. Στην Εβδομάδα 48, 7 ασθενείς ήταν HBV κατεσταλμένοι (HBV DNA < 29 IU/mL) και είχαν HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/mL. Ένα ασθενής είχε ελλιπή HBV DNA δεδομένα κατά την εβδομάδα 48. Στην Εβδομάδα 144, 5 ασθενείς ήταν HBV κατεσταλμένοι και είχαν HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/mL. Τρεις ασθενείς είχαν ελλιπή δεδομένα HBV DNA στην Εβδομάδα 144 (1 δεν ήταν δυνατό να παρακολουθηθεί από την Εβδομάδα 48, 1 δεν ήταν δυνατό να παρακολουθηθεί μετά από την Εβδομάδα 72 και 1 δεν ήταν δυνατό να παρακολουθηθεί μετά από την Εβδομάδα 120).

Στη μελέτη GS-US-380-1878, κατά την εβδομάδα 48, το 100% (8/8) των ασθενών με συνυπάρχουσα λοίμωξη από τους ιούς HIV/HBV κατά την αρχική εκτίμηση στο σκέλος του B/F/TAF διατήρησαν τα επίπεδα του HBV στο DNA σε τιμές < 29 IU/mL (ελλιπή= αποκλείστηκαν από την ανάλυση) και του HIV στο RNA σε < 50 αντίγραφα/mL.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Biktarvy σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία ατόμων με HIV 1 λοίμωξη (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Το bictegravir απορροφάται μετά την από του στόματος χορήγηση με ανώτατες συγκεντρώσεις στο πλάσμα να παρατηρούνται 2,0-4,0 ώρες μετά τη χορήγηση του B/F/TAF. Αναφορικά με τις συνθήκες νηστείας, η χορήγηση του B/F/TAF είτε με γεύμα μέτριας περιεκτικότητας σε λιπαρά (~600 kcal, 27% λιπαρά) ή υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά (~800 kcal, 50% λιπαρά) οδήγησε σε αύξηση στην AUC του bictegravir (24%). Αυτή η μικρή αλλαγή δεν θεωρείται κλινικά σημαντική και το B/F/TAF μπορεί να χορηγείται με ή χωρίς τροφή.

Μετά από την από του στόματος χορήγηση του B/F/TAF με ή χωρίς τροφή στους ενήλικες με λοίμωξη από τον ιό HIV-1, οι μέσες (% CV) φαρμακοκινητικές παράμετροι πολλαπλής δόσης του bictegravir ήταν $C_{max} = 6,15 \mu\text{g/mL}$ (22,9%), $AUC_{tau} = 102 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ (26,9%) και $C_{trough} = 2,61 \mu\text{g/mL}$ (35,2%).

Η emtricitabine απορροφάται ταχέως και εκτεταμένα μετά την από του στόματος χορήγηση με ανώτατες συγκεντρώσεις στο πλάσμα να παρατηρούνται 1,5 έως 2,0 ώρες μετά τη χορήγηση του B/F/TAF. Η μέση απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της emtricitabine από τα σκληρά καψάκια των 200 mg είναι 93%. Η συστηματική έκθεση της emtricitabine δεν επηρεάστηκε όταν η emtricitabine χορηγήθηκε με φαγητό και το B/F/TAF μπορεί να χορηγείται με ή χωρίς τροφή.

Μετά από την από του στόματος χορήγηση του B/F/TAF με ή χωρίς τροφή στους ενήλικες με λοίμωξη από τον ιό HIV-1, οι μέσες (% CV) φαρμακοκινητικές παράμετροι πολλαπλής δόσης της emtricitabine ήταν $C_{max} = 2,13 \mu\text{g/mL}$ (34,7%), $AUC_{tau} = 12,3 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ (29,2%) και $C_{trough} = 0,096 \mu\text{g/mL}$ (37,4%).

Το tenofovir alafenamide απορροφάται ταχέως μετά την από του στόματος χορήγηση με τις ανώτατες συγκεντρώσεις στο πλάσμα να παρατηρούνται 0,5-2,0 ώρες μετά τη χορήγηση του B/F/TAF. Σε σχέση με την κατάσταση νηστείας, η χορήγηση του tenofovir alafenamide με γεύμα μέτριας περιεκτικότητας σε λιπαρά (~600 kcal, 27% λιπαρά) και υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά (~800 kcal, 50% λιπαρά) οδήγησε σε αύξηση της AUC_{last} κατά 48% και 63%, αντιστοίχως. Αυτές οι μικρές αλλαγές δεν θεωρούνται κλινικά σημαντικές και το B/F/TAF μπορεί να χορηγείται με ή χωρίς τροφή.

Μετά από την από του στόματος χορήγηση του B/F/TAF με ή χωρίς τροφή στους ενήλικες με λοίμωξη από τον ιό HIV-1, οι μέσες (% CV) φαρμακοκινητικές παράμετροι πολλαπλής δόσης του tenofovir alafenamide ήταν $C_{max} = 0,121 \mu\text{g/mL}$ (15,4%) και $AUC_{tau} = 0,142 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ (17,3%).

Κατανομή

Η *in vitro* δέσμευση του bictegravir στις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος ήταν > 99% (ελεύθερο κλάσμα ~0,25%). Ο *in vitro* λόγος της μέσης συγκέντρωσης φαρμάκου στο αίμα προς τη συγκέντρωση στο πλάσμα του bictegravir ήταν 0,64.

Η *in vitro* σύνδεση της emtricitabine με τις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος ήταν < 4% και είναι ανεξάρτητη από τη συγκέντρωση στο εύρος 0,02 έως 200 $\mu\text{g/mL}$. Στην ανώτατη συγκέντρωση στο πλάσμα, ο λόγος της μέσης συγκέντρωσης στο πλάσμα προς τη συγκέντρωση φαρμάκου στο αίμα ήταν ~1,0 και ο λόγος της μέσης συγκέντρωσης στο σπέρμα προς τη συγκέντρωση φαρμάκου στο πλάσμα ήταν ~4,0.

Η *in vitro* σύνδεση του tenofovir με τις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος είναι < 0,7% και είναι ανεξάρτητη από τη συγκέντρωση στο εύρος των 0,01-25 $\mu\text{g/mL}$. Η *ex vivo* σύνδεση του tenofovir alafenamide με τις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος σε δείγματα που συλλέχθηκαν κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών ήταν περίπου 80%.

Βιομετασχηματισμός

Ο μεταβολισμός αποτελεί το κύριο μονοπάτι κάθαρσης για το bictegravir στους ανθρώπους. *In vitro* φαινοτυπικές μελέτες έδειξαν ότι το bictegravir μεταβολίζεται κυρίως από τα CYP3A και UGT1A1. Ύστερα από εφάπαξ από του στόματος χορήγηση του [¹⁴C]-bictegravir, το ~60% της δόσης από τα κόπρανα περιλάμβανε την αμετάβλητη μητρική ουσία, desfluoro-hydroxy-BIC-cysteine-conjugate και άλλους μικρούς οξειδωτικούς μεταβολίτες. Το τριάντα πέντε τις εκατό της δόσης ανακτήθηκε από τα ούρα και συνίστατο κυρίως από το γλυκουρονίδιο του bictegravir και από άλλους μικρούς οξειδωτικούς μεταβολίτες και τις συζευγμένες τους ουσίες φάσης II. Η νεφρική κάθαρση της αμετάβλητης μητρικής ουσίας ήταν ελάχιστη.

Μετά από χορήγηση της [¹⁴C]-emtricitabine πλήρης ανάκτηση της δόσης της emtricitabine επετεύχθη στα ούρα (~86%) και στα κόπρανα (~14%). Το 13% της δόσης ανακτήθηκε στα ούρα ως τρεις θεωρούμενοι μεταβολίτες. Ο βιομετασχηματισμός της emtricitabine περιλαμβάνει την οξείδωση του δακτυλίου των θειολών και τον σχηματισμό των 3'-sulfoxide διαστερομερών (~9% της δόσης) και τη σύζευξη με γλυκουρονικό οξύ για να σχηματίσει το 2'-O-γλυκουρονίδιο (~4% της δόσης). Δεν αναγνωρίστηκαν άλλοι μεταβολίτες.

Ο μεταβολισμός είναι μια κύρια οδός αποβολής για το tenofovir alafenamide στους ανθρώπους, αντιπροσωπεύοντας > 80% της από του στόματος χορηγούμενης δόσης. *In vitro* μελέτες έχουν καταδείξει ότι το tenofovir alafenamide μεταβολίζεται σε tenofovir (κύριος μεταβολίτης) από την καθεψίνη A στα PBMCs (συμπεριλαμβανομένων των λεμφοκυττάρων και άλλων κυττάρων-στόχων του HIV) και στα μακροφάγα και από την καρβοξυλοεστεράση 1 στα ηπατοκύτταρα. *In vivo*, το tenofovir alafenamide υδρολύεται εντός των κυττάρων σχηματίζοντας tenofovir (κύριος μεταβολίτης), το οποίο φωσφορυλιώνεται στον ενεργό μεταβολίτη διφωσφορικό tenofovir. Στις κλινικές μελέτες σε ανθρώπους, μια από του στόματος δόση 25 mg tenofovir alafenamide είχε ως αποτέλεσμα να επιτευχθούν συγκεντρώσεις του διφωσφορικού tenofovir > 4 φορές υψηλότερες στα PBMCs και > 90% χαμηλότερες συγκεντρώσεις του tenofovir στο πλάσμα σε σύγκριση με μια από του στόματος δόση 245 mg tenofovir disoproxil.

Αποβολή

Το bictegravir απομακρύνεται κατά κύριο λόγο μέσω ηπατικού μεταβολισμού. Η νεφρική απέκκριση του αμετάβλητου bictegravir αποτελεί ένα έλασσον μονοπάτι (~1% της δόσης). Η ημίσεια ζωή πλάσματος του bictegravir ήταν 17,3 ώρες.

Η emtricitabine απεκκρίνεται πρωταρχικά μέσω των νεφρών τόσο μέσω σπειραματικής διήθησης όσο και ενεργής σωληναριακής απέκκρισης. Η ημίσεια ζωή πλάσματος της emtricitabine ήταν περίπου 10 ώρες.

Το tenofovir alafenamide αποβάλλεται κυρίως μετά από μεταβολισμό σε tenofovir. Το tenofovir alafenamide και το tenofovir έχουν διάμεση ημίσεια ζωή στο πλάσμα 0,51 και 32,37 ώρες, αντίστοιχα. Το tenofovir αποβάλλεται από το σώμα από τους νεφρούς μέσω σπειραματικής διήθησης και ενεργής σωληναριακής απέκκρισης. Η νεφρική απέκκριση του αμετάβλητου tenofovir alafenamide αποτελεί ένα έλασσον μονοπάτι με λιγότερο από 1% της δόσης να αποβάλλεται στα ούρα.

Γραμμικότητα

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες πολλαπλής δόσης του bictegravir είναι ανάλογες της δόσης για το εύρος δόσης των 25 έως 100 mg. Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες πολλαπλής δόσης της emtricitabine είναι ανάλογες της δόσης για το εύρος δόσης των 25 έως 200 mg. Οι εκθέσεις της tenofovir alafenamide είναι ανάλογες της δόσης για το εύρος δόσης των 8 έως 125 mg.

Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία:

Σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης ≥ 15 και < 30 mL/min)

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική του bictegravir, του tenofovir alafenamide ή του tenofovir μεταξύ υγιών ατόμων και ασθενών με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (εκτιμώμενη CrCl ≥ 15 mL/min και < 30 mL/min) σε μελέτες φάσης 1. Σε μια χωριστή μελέτη φάσης 1 του emtricitabine ως μονοθεραπείας, η μέση συστηματική έκθεση στην emtricitabine ήταν υψηλότερη σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CrCl < 30 mL/min) (33,7 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) από ό,τι σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (11,8 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$). Η ασφάλεια του Biktarvy δεν έχει τεκμηριωθεί σε ασθενείς με εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης ≥ 15 mL/min και < 30 mL/min.

Νεφρική νόσος τελικού σταδίου (εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης < 15 mL/min)

Οι εκθέσεις σε emtricitabine και tenofovir 12 ασθενών με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (εκτιμώμενη CrCl < 15 mL/min) υπό χρόνια αιμοδιύλιση, οι οποίοι έλαβαν emtricitabine + tenofovir alafenamide σε συνδυασμό με elvitegravir + cobicistat ως δισκίο συνδυασμού σταθερής δόσης στη Μελέτη GS-US-292-1825 ήταν σημαντικά υψηλότερες σε σχέση με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά συναφείς διαφορές στη φαρμακοκινητική του tenofovir alafenamide σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου υπό χρόνια αιμοδιύλιση σε σύγκριση με εκείνους με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Στη φάση επέκτασης της Μελέτης GS-US-292-1825, παρατηρήθηκε χαμηλότερο C_{trough} του bictegravir σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου που έλαβαν Biktarvy σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, αλλά αυτή η διαφορά δεν θεωρήθηκε κλινικά συναφής. Δεν διαπιστώθηκαν επιπλέον ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου υπό χρόνια αιμοδιύλιση σε αυτήν τη μελέτη (βλ. παράγραφο 4.8).

Δεν υπάρχουν φαρμακοκινητικά δεδομένα σχετικά με το bictegravir, το emtricitabine ή το tenofovir alafenamide σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (εκτιμώμενη CrCl < 15 mL/min) που δεν είναι υπό χρόνια αιμοδιύλιση. Η ασφάλεια του Biktarvy δεν έχει τεκμηριωθεί στους συγκεκριμένους ασθενείς.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές αλλαγές στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες του bictegravir στους ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Η φαρμακοκινητική της emtricitabine δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Εντούτοις, η emtricitabine δε μεταβολίζεται σημαντικά από τα ηπατικά ένζυμα, συνεπώς οι επιπτώσεις της ηπατικής δυσλειτουργίας θα πρέπει να είναι περιορισμένες. Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σχετικές μεταβολές στη φαρμακοκινητική του tenofovir alafenamide ή του μεταβολίτη του tenofovir σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

Ηλικία, φύλο και φυλή

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του bictegravir, της emtricitabine και του tenofovir δεν έχουν αξιολογηθεί πλήρως στους ηλικιωμένους (ηλικίας ≥ 65 ετών). Οι αναλύσεις πληθυσμού που χρησιμοποιούν συγκεντρωτικά φαρμακοκινητικά δεδομένα από μελέτες ενηλίκων δεν κατέδειξαν κλινικά σχετικές διαφορές λόγω της ηλικίας του φύλου ή της φυλής στις εκθέσεις του bictegravir, της emtricitabine ή του tenofovir alafenamide.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Το bictegravir δεν ήταν μεταλλαξιογόνο ή κλαστογόνο στις συμβατικές δοκιμασίες γονοτοξικότητας.

Το bictegravir δεν ήταν καρκινογόνο σε μελέτη διάρκειας 6 μηνών rasH2 διαγονιδιακών ποντικών (σε δόσεις έως τα 100 mg/kg/ημέρα στα αρσενικά και έως τα 300 mg/kg/ημέρα στα θηλυκά, που οδήγησαν σε εκθέσεις περίπου 15 και 23 φορές, στα αρσενικά και θηλυκά αντίστοιχα, της έκθεσης στους ανθρώπους στη συνιστώμενη για τους ανθρώπους δόση) ούτε στη μελέτη αρουραίων διάρκειας 2 ετών (σε δόσεις έως τα 300 mg/kg/ημέρα, η οποία οδήγησε σε εκθέσεις περίπου 31 φορές πάνω από την έκθεση στους ανθρώπους).

Οι μελέτες του bictegranivir σε πιθήκους αποκάλυψαν το ήπαρ ως το κύριο όργανο-στόχο της τοξικότητας. Η ηπατοχολική τοξικότητα περιγράφηκε σε μία μελέτη διάρκειας 39 εβδομάδων σε δοσολογία των 1000 mg/kg/ημέρα, η οποία οδήγησε σε εκθέσεις περίπου 16 φορές της έκθεσης στους ανθρώπους στη συνιστώμενη για τον άνθρωπο δόση και ήταν μερικώς αντιστρεψίμη ύστερα από μία περίοδο ανάρρωσης διάρκειας 4 εβδομάδων.

Μελέτες σε ζώα με το bictegranivir δεν έχουν δείξει κανένα στοιχείο τερατογένεσης ή επίδρασης στην αναπαραγωγική λειτουργία. Σε απογόνους από νεογνά αρουραίου και κουνελιού που έλαβαν θεραπεία με bictegranivir κατά τη διάρκεια της κύησης, δεν υπήρξαν σημαντικές τοξικολογικές επιδράσεις στα καταληκτικά σημεία που σχετίζονται με την ανάπτυξη.

Τα μη κλινικά δεδομένα σχετικά με την emtricitabine δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης, τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και ανάπτυξη. Η emtricitabine έχει καταδείξει χαμηλή ενδεχόμενη καρκινογόνο δράση σε ποντίκια και αρουραίους.

Οι μη κλινικές μελέτες του tenofovir alafenamide σε αρουραίους και σκύλους αποκάλυψαν ότι τα οστά και οι νεφροί είναι τα κύρια όργανα-στόχοι τοξικότητας. Η οστική τοξικότητα παρατηρήθηκε ως ελάττωση της οστικής πυκνότητας σε αρουραίους και σκύλους σε εκθέσεις στο tenofovir τουλάχιστον 43 φορές μεγαλύτερες από εκείνες που αναμένονται μετά τη χορήγηση του B/F/TAF. Μια ελάχιστη διήθηση ιστιοκυττάρων ήταν παρούσα στον οφθαλμό σε σκύλους σε εκθέσεις στο tenofovir alafenamide και στο tenofovir περίπου 14 και 43 φορές μεγαλύτερες, αντίστοιχα, από εκείνες που αναμένονται μετά τη χορήγηση του B/F/TAF.

Το tenofovir alafenamide δεν ήταν μεταλλαξιογόνο ή μιτογόνο σε συμβατικές δοκιμασίες γονοτοξικότητας.

Λόγω του ότι υπάρχει χαμηλότερη έκθεση του tenofovir σε αρουραίους και ποντικούς μετά τη χορήγηση του tenofovir alafenamide σε σύγκριση με το tenofovir disoproxil, μελέτες καρκινογένεσης και μια περι- και μεταγεννητική μελέτη σε αρουραίους διενεργήθηκαν μόνο με το tenofovir disoproxil. Δεν αποκαλύφθηκε ιδιαίτερος κίνδυνος για τον άνθρωπο στις συμβατικές μελέτες ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης και τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και ανάπτυξη. Μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα σε αρουραίους και κουνέλια δεν κατέδειξαν καμία επίδραση στις παραμέτρους του ζευγαρώματος, της γονιμότητας, της κύησης ή στις εμβρυϊκές παραμέτρους. Ωστόσο, το tenofovir disoproxil μείωσε το δείκτη βιωσιμότητας και το βάρος των κουταβιών σε μια περι- και μεταγεννητική μελέτη τοξικότητας σε δόσεις τοξικές για τη μητέρα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη
Στεατικό μαγνήσιο

Επικάλυψη με υμένιο

Πολυβινυλική αλκοόλη
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)
Μακρογόλη
Τάλκης
Ερυθρό οξειδίο σιδήρου (E172)
Μαύρο οξειδίο σιδήρου (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

Φιάλη
3 χρόνια

Κυψέλη
2 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φιάλη
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία, για να προστατεύεται από την υγρασία. Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη. Μη χρησιμοποιείτε αν η σφράγιση πάνω από το άνοιγμα της φιάλης έχει σπάσει ή λείπει.

Κυψέλη
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία, για να προστατεύεται από την υγρασία. Μη χρησιμοποιείτε αν το αλουμινένιο φύλλο πάνω από την κυψέλη έχει σπάσει ή διατηρηθεί.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Είναι διαθέσιμες οι ακόλουθες διαμορφώσεις συσκευασίας:

Λευκή φιάλη από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE), με ειδικό πάμα ασφαλείας για παιδιά συνεχούς σπειρώματος φτιαγμένο από πολυπροπυλένιο, επενδυμένο με αλουμινένιο φύλλο ενεργοποιημένο με επαγωγή, που περιέχει 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Κάθε φιάλη περιέχει αποξηραντική γέλη πυριτικού οξέος και πολυεστερικό σπείρωμα.

- Εξωτερικό κουτί που περιέχει 1 φιάλη με 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
- Εξωτερικό κουτί που περιέχει 90 (3 φιάλες των 30) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Συσκευασίες κυψέλης από μεμβράνη πολυβινυλοχλωριδίου/πολυαιθυλενίου/πολυχλωροτριφθοροαιθυλενίου (PVC/PE/PCTFE), σφραγισμένη σε κάλυμμα από αλουμινένιο φύλλο με μοριακό κόσκινο ως ξηραντική ουσία σε κάθε κοιλότητα της κυψέλης.

- Εξωτερικό κουτί που περιέχει 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (4 x ταινίες κυψελών που περιέχουν 7 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και 1 x ταινία κυψελών που περιέχει 2 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία).
- Εξωτερικό κουτί που περιέχει 90 (3 συσκευασίες κυψελών των 30) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ιρλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 21 Ιουνίου 2018

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) της(των) βιολογικώς δραστικής(ών) ουσίας(ών)

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ ΚΑΙ ΚΟΥΤΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει bictegravir sodium ισοδύναμο με 50 mg bictegravir, 200 mg emtricitabine και tenofovir alafenamide fumarate που ισοδυναμεί με 25 mg tenofovir alafenamide.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

90 (3 φιάλες των 30) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία, για να προστατεύεται από την υγρασία. Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ιρλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/18/1289/001 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/18/1289/002 90 (3 φιάλες των 30) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Biktarvy [Εξωτερική συσκευασία μόνο]

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.
[Εξωτερική συσκευασία μόνο]

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC {αριθμός}
SN {αριθμός}
NN {αριθμός}
[Εξωτερική συσκευασία μόνο]

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΜΟΝΑΔΙΑΙΑΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ ΚΥΨΕΛΗΣ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει bictegravir sodium ισοδύναμο με 50 mg bictegravir, 200 mg emtricitabine και tenofovir alafenamide fumarate που ισοδυναμεί με 25 mg tenofovir alafenamide.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (δισκία)

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία, για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ιρλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/18/1289/003 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Biktarvy [Εξωτερική συσκευασία μόνο]

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC {αριθμός}
SN {αριθμός}
NN {αριθμός}

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (ΣΥΜΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΟΥ ΤΟΥ BLUE BOX)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
bictegavir/emtricitabine/tenofovir alafenamide

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει bictegavir sodium ισοδύναμο με 50 mg bictegavir, 200 mg emtricitabine και tenofovir alafenamide fumarate που ισοδυναμεί με 25 mg tenofovir alafenamide.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πολυσυσκευασία: 90 (3 συσκευασίες κυψέλης των 30) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία, για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ιρλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/18/1289/004 90 (3 συσκευασίες κυψέλης των 30) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Biktarvy [Εξωτερική συσκευασία μόνο]

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC {αριθμός}
SN {αριθμός}
NN {αριθμός}

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (ΧΩΡΙΣ BLUE BOX)**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει bictegravir sodium ισοδύναμο με 50 mg bictegravir, 200 mg emtricitabine και tenofovir alafenamide fumarate που ισοδυναμεί με 25 mg tenofovir alafenamide.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (δισκία). Μέρος πολυσυσκευασίας. Να μην πωλείται χωριστά.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία, για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ιρλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/18/1289/004 90 (3 συσκευασίες κυψέλης των 30) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Biktarvy [Εξωτερική συσκευασία μόνο]

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΗ (Συσκευασία κυψέλης 7 δισκίων)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg δισκία
bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Gilead Sciences Ireland UC

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Χρήση από στόματος

Δευ.
Τρ.
Τετ.
Πέμ.
Παρ.
Σαβ.
Κυρ.

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΗ (Συσκευασία κυψέλης 2 δισκίων)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg δισκία
bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Gilead Sciences Ireland UC

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Χρήση από στόματος

Ημέρα Περιλαμβάνεται υπογραμμισμένο κενό.
Ημέρα Περιλαμβάνεται υπογραμμισμένο κενό.

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Biktarvy και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Biktarvy
3. Πώς να πάρετε το Biktarvy
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Biktarvy
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Biktarvy και ποια είναι η χρήση του

Το Biktarvy περιέχει τρεις δραστικές ουσίες:

- **bictegravir**, ένα αντιρετροϊκό φάρμακο γνωστό ως αναστολέας της μεταφοράς κλώνων ιντεγκράσης (INSTI)
- **emtricitabine**, ένα αντιρετροϊκό φάρμακο ενός τύπου γνωστού ως νουκλεοσιδικού αναστολέα της ανάστροφης μεταγραφάσης (NRTI)
- **tenofovir alafenamide**, ένα αντιρετροϊκό φάρμακο ενός τύπου γνωστού ως νουκλεοτιδικού αναστολέα της ανάστροφης μεταγραφάσης (NtRTI)

Το Biktarvy είναι ένα δισκίο για τη θεραπεία της λοίμωξης από τον ιό ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας 1 (HIV-1) σε ενήλικες.

Το Biktarvy μειώνει την ποσότητα του HIV στο σώμα σας. Αυτό θα βελτιώσει το ανοσοποιητικό σας σύστημα και θα μειώσει τον κίνδυνο ανάπτυξης παθήσεων που συνδέονται με την HIV λοίμωξη.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Biktarvy

Μην πάρετε το Biktarvy

- σε περίπτωση αλλεργίας στο **bictegravir**, στην **emtricitabine**, στο **tenofovir alafenamide** ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

- Σε περίπτωση που παίρνετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα:
 - ριφαμπικίνη χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ορισμένων βακτηριακών λοιμώξεων, όπως της φυματίωσης
 - **St. John's wort** (*Hypericum perforatum*/υπερικό/βαλσαμόχορτο), ένα βότανο που χρησιμοποιείται για την καταπολέμηση της κατάθλιψης και του άγχους ή προϊόντα που το περιέχουν.

→ Εάν οποιοδήποτε από τα παραπάνω ισχύει για την περίπτωσή σας, **μην πάρετε το Biktarvy και ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.**

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Ενημερώστε τον γιατρό σας πριν πάρετε Biktarvy:

- Εάν έχετε ηπατικά προβλήματα ή ιστορικό ηπατικής νόσου, συμπεριλαμβανομένης της ηπατίτιδας. Οι ασθενείς με ηπατική νόσο, συμπεριλαμβανομένης της χρόνιας ηπατίτιδας Β ή C, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με αντιρετροϊκά, διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο σοβαρών και δυνητικά θανατηφόρων ηπατικών επιπλοκών. Εάν έχετε λοίμωξη από ηπατίτιδα Β, ο γιατρός σας θα εξετάσει προσεκτικά το βέλτιστο σχήμα θεραπείας για εσάς.
- Εάν έχετε λοίμωξη από ηπατίτιδα Β. Τα ηπατικά προβλήματα μπορεί να επιδεινωθούν μετά από τη διακοπή της λήψης του Biktarvy.
→ Μη σταματήσετε να παίρνετε το Biktarvy εάν έχετε ηπατίτιδα Β. Μιλήστε πρώτα με τον γιατρό σας. Για περισσότερες λεπτομέρειες, βλ. παράγραφο 3, *Μην σταματήσετε να παίρνετε το Biktarvy.*
- Εάν έχετε νεφρική νόσο ή αν οι εξετάσεις σας δείξουν νεφρικά προβλήματα. Ο γιατρός σας μπορεί να ζητήσει αιματολογικές εξετάσεις για την παρακολούθηση της λειτουργίας των νεφρών σας κατά την έναρξη και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Biktarvy.

Ενώ παίρνετε το Biktarvy

Αφού ξεκινήσετε να παίρνετε το Biktarvy, να είστε προσεκτικοί για:

- Σημεία φλεγμονής ή λοίμωξης
- Πόνο των αρθρώσεων, δυσκαμψία ή προβλήματα στα οστά

→ Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από αυτά τα συμπτώματα, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας. Για περισσότερες πληροφορίες, βλ. παράγραφο 4 *Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες.*

Παρόλο που δεν έχουν παρατηρηθεί νεφρικά προβλήματα με το Biktarvy, υπάρχει η πιθανότητα να εμφανίσετε νεφρικά προβλήματα όταν παίρνετε το Biktarvy για μεγάλο χρονικό διάστημα (βλ. Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις).

Εξακολουθείτε να μπορείτε να μεταδίδετε τον ιό HIV ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο, παρόλο που ο κίνδυνος μειώνεται με την αποτελεσματική αντιρετροϊκή θεραπεία. Συζητήστε με τον γιατρό σας τις προφυλάξεις που απαιτούνται για την αποφυγή της μετάδοσης του ιού σε άλλους ανθρώπους. Το φάρμακο αυτό δε θεραπεύει την HIV λοίμωξη. Ενώ λαμβάνετε το Biktarvy, μπορεί να αναπτύξετε ακόμη λοιμώξεις ή άλλες ασθένειες που σχετίζονται με την HIV λοίμωξη.

Παιδιά και έφηβοι

Μην δώσετε αυτό το φάρμακο σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών. Η χρήση του Biktarvy σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών δεν έχει μελετηθεί ακόμα.

Άλλα φάρμακα και το Biktarvy

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Το Biktarvy μπορεί να αλληλεπιδράσει με άλλα φάρμακα. Ως αποτέλεσμα, οι ποσότητες του Biktarvy ή άλλων φαρμάκων στο αίμα σας μπορεί να επηρεαστούν. Αυτό μπορεί να κάνει τα φάρμακα να σταματήσουν να λειτουργούν σωστά ή μπορεί να επιδεινώσει οποιεσδήποτε ανεπιθύμητες ενέργειες. Σε ορισμένες περιπτώσεις, ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να αναπροσαρμόσει τη δόση σας ή να ελέγξει τα επίπεδα στο αίμα σας.

Φάρμακα που δεν πρέπει ποτέ να λαμβάνονται μαζί με το Biktarvy:

- ριφαμπικίνη χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ορισμένων βακτηριακών λοιμώξεων, όπως της φυματίωσης
- **St. John's wort** (*Hypericum perforatum*/υπερικό/βαλσαμόχορτο), ένα βότανο που χρησιμοποιείται για την καταπολέμηση της κατάθλιψης και του άγχους ή προϊόντα που το περιέχουν.

→ Εάν παίρνετε οποιοδήποτε από αυτά τα φάρμακα, **μην πάρετε το Biktarvy και ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.**

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε:

- **φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του HIV και/ή της ηπατίτιδας Β**, τα οποία περιέχουν:
 - adefovir dipivoxil, atazanavir, bictegrovir, emtricitabine, λαμβουδίνη, tenofovir alafenamide ή tenofovir disoproxil
- **αντιβιοτικά χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων**, τα οποία περιέχουν:
 - αζιθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, ριφαμπουτίνη ή ριφαπεντίνη
- **αντιεπιληπτικά** χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της επιληψίας, τα οποία περιέχουν:
 - καρβαμαζεπίνη, οξκαρβαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη ή φαινυτοΐνη
- **ανοσοκατασταλτικά** χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο της ανοσολογικής απάντησης του σώματος μετά από μεταμόσχευση, τα οποία περιέχουν κυκλοσπορίνη
- **φάρμακα για την επούλωση των ελκών** τα οποία περιέχουν σουκραλφάτη

→ Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από αυτά τα φάρμακα. Μην σταματήσετε τη θεραπεία χωρίς να επικοινωνήσετε με τον γιατρό σας.

Συμβουλευτείτε γιατρό ή φαρμακοποιό εάν παίρνετε:

- **αντιόξινα** για τη θεραπεία των στομαχικών ελκών, της καούρας ή της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης, τα οποία περιέχουν υδροξείδιο του αργιλίου και/ή του μαγνησίου
- **συμπληρώματα ιχνοστοιχείων ή βιταμίνες** που περιέχουν μαγνήσιο ή σίδηρο

→ Ζητήστε συμβουλή από τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Biktarvy εάν παίρνετε κάποιο από αυτά τα φάρμακα.

Αντιόξινα και συμπληρώματα μαγνησίου: θα πρέπει να πάρετε το Biktarvy τουλάχιστον 2 ώρες πριν από τα αντιόξινα ή τα συμπληρώματα που περιέχουν αργίλιο και/ή μαγνήσιο. Ή μπορείτε να πάρετε το Biktarvy μαζί με τροφή τουλάχιστον 2 ώρες μετά.

Συμπληρώματα σιδήρου: θα πρέπει να πάρετε το Biktarvy τουλάχιστον 2 ώρες πριν από τα συμπληρώματα σιδήρου, ή μπορείτε να τα πάρετε μαζί με τροφή.

Κύηση και θηλασμός

- Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.
- Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως εάν μείνετε έγκυος και ρωτήστε σχετικά με τα πιθανά οφέλη και τους πιθανούς κινδύνους της αντιρετροϊκής θεραπείας για εσάς και το παιδί σας.

Εάν έχετε λάβει το Biktarvy κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σας, ο γιατρός σας μπορεί να κάνει τακτικές εξετάσεις αίματος και άλλους διαγνωστικούς ελέγχους προκειμένου να παρακολουθεί την ανάπτυξη του παιδιού σας. Σε παιδιά των οποίων οι μητέρες έλαβαν νουκλεοσιδικούς αναστολείς αναστροφής της μεταγραφάσης (NRTI) κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, το όφελος της προστασίας από τον HIV υπερέχει του κινδύνου ενδεχόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών.

Μην θηλάζετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Biktarvy. Αυτό απαιτείται διότι ορισμένες από τις δραστικές ουσίες του φαρμάκου αυτού περνά στο μητρικό γάλα. Ο θηλασμός επίσης δε συνιστάται έτσι ώστε να αποφευχθεί η μετάδοση του HIV στο νεογνό μέσω του γάλακτος. Εάν πραγματικά θέλετε να θηλάσετε, ενημερώστε πρώτα το γιατρό σας.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Biktarvy μπορεί να προκαλέσει ζάλη. Αν νιώσετε ζάλη όταν παίρνετε Biktarvy, μην οδηγείτε και μη χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανήματα.

Το Biktarvy περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να πάρετε το Biktarvy

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Η συνιστώμενη δόση είναι:

Ενήλικες: ένα δισκίο κάθε μέρα, μαζί με ή χωρίς φαγητό

Μη μασάτε, σπάζετε ή χωρίζετε το δισκίο.

Η συσκευασία κυψέλης Biktarvy 30 ημερών περιέχει τέσσερις ταινίες 7 κυψελών και μία ταινία 2 κυψελών. Για να παρακολουθείτε τη λήψη του φαρμάκου σας για 30 ημέρες, οι ταινίες 7 κυψελών αναγράφουν τις ημέρες της εβδομάδας και μπορείτε να σημειώσετε τις σχετικές ημέρες της εβδομάδας στην ταινία 2 κυψελών.

Η πολυσυσκευασία 90 ημερών περιέχει τρεις συσκευασίες 30 ημερών μαζί.

→ Συμβουλευτείτε γιατρό ή φαρμακοποιό εάν παίρνετε:

- **αντιόξινα** για τη θεραπεία των ελκών του στομάχου, της καούρας ή της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης τα οποία περιέχουν υδροξείδιο του αργιλίου ή του μαγνησίου
- **συμπληρώματα ιχνοστοιχείων ή βιταμίνες** τα οποία περιέχουν μαγνήσιο ή σίδηρο

→ **Βλέπε παράγραφο 2 για περισσότερες πληροφορίες** σχετικά με τη λήψη αυτών των φαρμάκων μαζί με Biktarvy.

Εάν υποβάλλεστε σε αιμοκάθαρση, πάρτε την ημερήσια δόση του Biktarvy μετά την ολοκλήρωση της αιμοκάθαρσης.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Biktarvy από την κανονική

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση του Biktarvy από τη συνιστώμενη, μπορεί να διατρέχετε αυξημένο κίνδυνο να παρουσιάσετε ανεπιθύμητες ενέργειες με αυτό το φάρμακο (βλ. παράγραφο 4. *Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες*).

Συμβουλευτείτε αμέσως τον γιατρό σας ή το πλησιέστερο τμήμα επειγόντων περιστατικών. Να κρατάτε τη φιάλη ή το κουτί με τα δισκία μαζί σας, έτσι ώστε να μπορείτε εύκολα να περιγράψετε τι έχετε πάρει.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Biktarvy

Είναι σημαντικό να μην παραλείψετε καμία δόση Biktarvy.

Εάν παραλείψετε κάποια δόση:

- **Εάν το παρατηρήσετε εντός 18 ωρών** από την ώρα που συνήθως παίρνετε το Biktarvy, πρέπει να πάρετε το δισκίο όσο το δυνατό γρηγορότερα. Στη συνέχεια πάρτε την επόμενη προγραμματισμένη δόση όπως συνήθως.
- **Εάν το παρατηρήσετε μετά από 18 ώρες ή περισσότερο** από την ώρα που συνήθως παίρνετε το Biktarvy, τότε μην πάρετε τη δόση που παραλείψατε. Περιμένετε και πάρτε την επόμενη δόση στη συνηθισμένη της ώρα.

Αν κάνετε εμετό μέσα σε 1 ώρα από τη λήψη του Biktarvy, πάρτε ένα άλλο δισκίο. Αν κάνετε εμετό σε διάστημα μεγαλύτερο από 1 ώρα μετά τη λήψη του Biktarvy, δεν χρειάζεται να πάρετε άλλο δισκίο έως το επόμενο τακτικά προγραμματισμένο δισκίο.

Μην σταματήσετε να παίρνετε το Biktarvy

Μην σταματήσετε να παίρνετε το Biktarvy χωρίς να ενημερώσετε τον γιατρό σας. Η διακοπή του Biktarvy μπορεί να επηρεάσει σοβαρά την ανταπόκρισή σας σε μελλοντική θεραπεία. Εάν το Biktarvy διακοπεί για οποιονδήποτε λόγο, μιλήστε με τον γιατρό σας πριν αρχίσετε να παίρνετε ξανά τα δισκία Biktarvy.

Όταν το απόθεμά σας του Biktarvy αρχίζει να εξαντλείται, προμηθευθείτε επιπλέον φάρμακο από τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό είναι πολύ σημαντικό διότι η ποσότητα του ιού μπορεί να αρχίσει να αυξάνεται εάν το φάρμακο διακοπεί ακόμα και για μικρό χρονικό διάστημα. Η νόσος μπορεί τότε να γίνει δυσκολότερο να αντιμετωπιστεί.

Εάν έχετε μαζί HIV λοίμωξη και ηπατίτιδα Β, είναι πολύ σημαντικό να μη διακόψετε τη θεραπεία με το Biktarvy χωρίς να ενημερώσετε τον γιατρό σας. Πιθανόν να χρειαστεί να κάνετε εξετάσεις αίματος για αρκετούς μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Σε κάποιους ασθενείς με προχωρημένη ηπατική νόσο ή κίρρωση, δε συνιστάται η διακοπή της αγωγής, καθώς πιθανόν να έχει ως αποτέλεσμα την επιδείνωση της ηπατίτιδάς σας, η οποία μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή.

→ **Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας** αν παρατηρήσετε νέα ή ασυνήθιστα συμπτώματα μετά τη διακοπή της αγωγής, ιδίως συμπτώματα που πιστεύετε ότι σχετίζονται με τη λοίμωξη από ηπατίτιδα Β.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες: ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας

- **Οποιαδήποτε σημεία φλεγμονής ή λοίμωξης.** Σε ορισμένους ασθενείς με προχωρημένη HIV λοίμωξη (AIDS) και ιστορικό ευκαιριακών λοιμώξεων (λοιμώξεις που εμφανίζονται σε άτομα με αδύναμο ανοσοποιητικό σύστημα), σημεία και συμπτώματα φλεγμονής από προηγούμενες λοιμώξεις μπορεί να εμφανιστούν λίγο μετά την έναρξη της θεραπείας κατά του HIV. Πιστεύεται ότι αυτά τα συμπτώματα οφείλονται σε μια βελτίωση στην ανοσολογική απάντηση του σώματος, η οποία επιτρέπει στο σώμα να καταπολεμήσει λοιμώξεις που μπορεί να ήταν παρούσες χωρίς έκδηλα συμπτώματα.
- **Αυτοάνοσες διαταραχές,** όταν το ανοσοποιητικό σύστημα επιτίθεται σε υγιή σωματικό ιστό, μπορεί επίσης να εμφανιστούν αφού αρχίσετε να παίρνετε φάρμακα για την HIV λοίμωξής σας. Αυτοάνοσες διαταραχές μπορεί να συμβούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας. Προσέχετε για οποιαδήποτε συμπτώματα λοίμωξης ή άλλα συμπτώματα όπως:
 - μυϊκή αδυναμία
 - αδυναμία που αρχίζει από τα χέρια και πόδια και προχωρεί προς τα πάνω στον κορμό του σώματος
 - αίσθημα παλμών, μυϊκό τρόμο ή υπερκινητικότητα

→ Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από αυτά τα συμπτώματα ή άλλα συμπτώματα φλεγμονής ή λοίμωξης, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

(μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- κατάθλιψη
- μη φυσιολογικά όνειρα
- πονοκέφαλος
- ζάλη
- διάρροια
- αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία)
- κόπωση (κόπωση)

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

(μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

- αναιμία
- έμετος
- στομαχικός πόνος
- προβλήματα στην πέψη που έχουν ως αποτέλεσμα δυσφορία μετά από τα γεύματα (δυσπεψία)
- αέρια (μετεωρισμός)
- πρήξιμο στο πρόσωπο, χείλη, γλώσσα ή λαιμό (αγγειοοίδημα)
- φαγούρα (κνησμός)
- εξάνθημα
- κνίδωση
- πόνος των αρθρώσεων (αρθραλγία)
- αυτοκτονικές σκέψεις και απόπειρα αυτοκτονίας (ιδιαίτερα σε ασθενείς που είχαν στο παρελθόν κατάθλιψη ή προβλήματα ψυχικής υγείας)
- άγχος
- διαταραχές ύπνου

Οι εξετάσεις αίματος ενδέχεται να δείξουν επίσης:

- υψηλότερα επίπεδα ουσιών που ονομάζονται χολερυθρίνη και/ή κρεατινίνη ορού στο αίμα

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες

(μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα)

- Το σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS) είναι μια σοβαρή, απειλητική για τη ζωή κατάσταση, η οποία συνήθως ξεκινά με συμπτώματα γριπώδους συνδρομής. Μερικές ημέρες αργότερα εμφανίζονται και άλλα συμπτώματα, όπως:
 - Επώδυνο δέρμα ερυθρού ή μωβ χρώματος που φαίνεται σαν να έχει υποστεί έγκαυμα και απολεπίζεται
 - Φυσαλίδες στο δέρμα, στο στόμα, στη μύτη και στα γεννητικά σας όργανα
 - Κόκκινα, επώδυνα μάτια που δακρύζουν έντονα
- Εάν έχετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα, σταματήστε το φάρμακό σας αμέσως και ενημερώστε άμεσα τον γιατρό σας.
- Εάν οποιαδήποτε από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες γίνει σοβαρή, ενημερώστε τον γιατρό σας.

Άλλες ενέργειες που μπορεί να παρατηρηθούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας του HIV

Η συχνότητα των ακόλουθων ανεπιθύμητων ενεργειών δεν είναι γνωστή (η συχνότητα δε μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

- **Προβλήματα με τα οστά.** Ορισμένοι ασθενείς που παίρνουν συνδυασμό αντιρετροϊκών φαρμάκων όπως το Biktarvy μπορεί να αναπτύξουν μια πάθηση των οστών που ονομάζεται *οστεονέκρωση* (νέκρωση του οστίτη ιστού που προκαλείται από έλλειψη αιμάτωσης του οστού). Η μακροχρόνια λήψη φαρμάκων αυτού του τύπου, η λήψη κορτικοστεροειδών, η κατανάλωση αλκοόλ, η ύπαρξη πολύ αδύναμου ανοσοποιητικού συστήματος και η παχυσαρκία μπορεί να είναι ορισμένοι από τους πολλούς παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση αυτής της πάθησης. Τα σημεία της οστεονέκρωσης είναι:
 - δυσκαμψία αρθρώσεων
 - ενοχλήσεις και πόνοι των αρθρώσεων (ιδιαίτερα στο ισχίο, γόνατα και ώμο)
 - δυσκολία στην κίνηση
- Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα, ενημερώστε τον γιατρό σας.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας κατά του HIV ενδέχεται να παρουσιαστεί αύξηση του σωματικού βάρους και των επιπέδων των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα. Αυτό συνδέεται εν μέρει με την αποκατάσταση της υγείας και του τρόπου ζωής, ενώ στην περίπτωση των λιπιδίων του αίματος, ορισμένες φορές οφείλεται σε αυτά καθαυτά τα φάρμακα κατά του HIV. Ο γιατρός σας θα πραγματοποιήσει εξετάσεις για τις μεταβολές αυτές.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Biktarvy

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρος που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στη φιάλη ή στις ταινίες κυψελών μετά την {ΛΗΞΗ}. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φιάλη

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία, για να προστατεύεται από την υγρασία. Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη. Μη χρησιμοποιείτε αν η σφράγιση πάνω από το άνοιγμα της φιάλης έχει σπάσει ή λείπει.

Κυψέλη

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία, για να προστατεύεται από την υγρασία. Μη χρησιμοποιείτε αν το αλουμινένιο φύλλο πάνω από την κυψέλη έχει σπάσει ή διατρηθεί.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Biktarvy

Οι δραστικές ουσίες είναι το bictegrovir, το emtricitabine και το tenofovir alafenamide. Κάθε δισκίο του Biktarvy περιέχει bictegrovir sodium που ισοδυναμεί με 50 mg bictegrovir, 200 mg emtricitabine και tenofovir alafenamide fumarate που ισοδυναμεί με 25 mg tenofovir alafenamide.

Τα άλλα συστατικά είναι:

Πυρήνας δισκίου

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη, στεατικό μαγνήσιο

Επικάλυψη με υμένιο

Πολυβινυλική αλκοόλη, διοξείδιο τιτανίου (E171), μακρογόλη, τάκη, ερυθρό οξείδιο σιδήρου του (E172), μαύρο οξείδιο του σιδήρου (E172).

Εμφάνιση του Biktarvy και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Biktarvy είναι επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, μωβ-καφέ χρώματος και σχήματος καψακίου που φέρουν στη μία τους πλευρά χαραγμένη την ένδειξη «GSI» και στην άλλη τους πλευρά την ένδειξη «9883».

Τα δισκία μπορεί να παρέχονται είτε σε φιάλη είτε σε συσκευασία κυψέλης. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Φιάλη

Το Biktarvy κυκλοφορεί σε φιάλες των 30 δισκίων και σε συσκευασίες αποτελούμενες από 3 φιάλες, καθεμία από τις οποίες περιέχει 30 δισκία. Κάθε φιάλη περιέχει μια αποξηραντική γέλη πυριτικού οξέος που πρέπει να παραμένει μέσα στη φιάλη για να βοηθήσει στην προστασία των δισκίων σας. Η αποξηραντική γέλη πυριτικού οξέος περιέχεται σε ξεχωριστό φακελλίσκο ή δοχείο και δεν πρέπει να καταπίνεται.

Κυψέλη

Το Biktarvy επίσης κυκλοφορεί σε συσκευασίες κυψέλης των 30 δισκίων και σε πολυσυσκευασίες αποτελούμενες από 3 κουτιά, κάθε ένα από τα οποία περιέχει 30 δισκία. Κάθε μεμονωμένη συσκευασία περιέχει 4 x ταινίες κυψελών, οι οποίες περιέχουν 7 δισκία και 1 x ταινία κυψελών, η οποία περιέχει 2 δισκία.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ιρλανδία

Παρασκευαστής

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: +353 (0) 214 825 999

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις .

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.