ЛП-006054 от 31.07.2023

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.07.2023 № 14284
(Входящий МЗ №4237529)

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

БИКТАРВИ®

Регистрационный номер: ЛП-006054

Торговое наименование: Биктарви®

Международное непатентованное или группировочное наименование: Биктегравир + Тенофовира алафенамид + Эмтрицитабин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

СОСТАВ

1 таблетка содержит:

действующие вещества: биктегравир натрия 52,45 мг (в пересчете на биктегравир 50 мг), тенофовира алафенамид фумарат 28,04 мг (в пересчете на тенофовира алафенамид 25 мг) и эмтрицитабин 200,00 мг;

вспомогательные вещества:

ядро таблетки: целлюлоза микрокристаллическая, кроскармеллоза натрия, магния стеарат;

оболочка таблетки: Опадрай II Коричневый 85F165072, содержащий поливиниловый спирт, титана диоксид, макрогол, тальк, краситель железа оксид красный и краситель железа оксид черный.

ОПИСАНИЕ

Капсулообразные таблетки, покрытые пленочной оболочкой фиолетово-коричневого цвета, с гравировкой «GSI» на одной стороне и «9883» на другой.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: противовирусное (ВИЧ) средство.

Код АТХ: J05AR20.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.07.2023 № 14284
(Входящий МЗ №4237529)

Фармакодинамика

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Биктегравир является ингибитором переноса цепи интегразой (ингибитор интегразы), который связывается с активным участком интегразы и блокирует этап переноса цепи в процессе интеграции ретровирусной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), который имеет ключевое значение в цикле репликации вируса иммунодефицита человека (ВИЧ). Биктегравир обладает активностью против ВИЧ-1 и ВИЧ-2.

Эмтрицитабин представляет собой нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы (НИОТ) и аналог 2'-дезоксицитидина. Эмтрицитабин фосфорилируется клеточными ферментами до эмтрицитабина трифосфата. Эмтрицитабина трифосфат подавляет репликацию ВИЧ путем встраивания в вирусную ДНК с помощью обратной транскриптазы (ОТ) ВИЧ, что приводит к терминации цепи ДНК. Эмтрицитабин обладает активностью против ВИЧ-1, ВИЧ-2 и вируса гепатита В (ВГВ).

Тенофовира алафенамид является нуклеотидным ингибитором обратной транскриптазы (НтИОТ), представленный фосфонамидатом, который является пролекарством тенофовира (аналог 2'дезоксиаденозинмонофосфата). Тенофовира алафенамид способен проникать в клетки и, благодаря повышенной стабильности в плазме крови и внутриклеточной активации посредством гидролиза катепсином А, тенофовира алафенамид более эффективен, чем тенофовира дизопроксил, в нагрузке тенофовиром мононуклеарных клеток периферической крови (МКПК) (включая лимфоциты и другие клетки-мишени для ВИЧ) и макрофагов. Внутриклеточный тенофовир впоследствии фосфорилируется до фармакологически активного метаболита тенофовира дифосфата. Тенофовира дифосфат ингибирует репликацию ВИЧ путем встраивания в вирусную ДНК с помощью ОТ ВИЧ, что приводит к обрыву цепи ДНК. Тенофовир обладает противовирусной активностью в отношении ВИЧ-1, ВИЧ-2 и ВГВ.

Противовирусная активность *in vitro*

Противовирусная активность биктегравира в отношении лабораторных и клинических штаммов ВИЧ-1 оценивалась в лимфобластных клеточных линиях, МКПК, первичных макрофагах/моноцитах и CD4+ Т-лимфоцитах. Значения 50% эффективной концентрации ($ЭК_{50}$) биктегравира находились в диапазоне от < 0,05 до 6,6 нМ. Скорректированная по белку 95% эффективная концентрация ($ЭК_{95}$) биктегравира составила 361 нМ (0,162 мкг/мл) в отношении дикого типа ВИЧ-1. Биктегравир показал противовирусную активность в культуре

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.07.2023 № 14284
(Входящий МЗ №4237529)

клеток в отношении групп ВИЧ-1 (M, N, O), в том числе субтипов A, B, C, D, E, F и G ($ЭК_{50}$ от < 0,05 до 1,71 нМ), и активность против ВИЧ-2 ($ЭК_{50}$ = 1,1 нМ).

Противовирусная активность эмтрицитабина в отношении лабораторных и клинических штаммов ВИЧ-1 оценивалась в лимфобластных клеточных линиях, клеточной линии MAGI CCR5 и МКПК. Значения $ЭК_{50}$ эмтрицитабина находились в диапазоне от 0,0013 до 0,64 мкМ. Эмтрицитабин показал противовирусную активность в культуре клеток в отношении субтипов A, B, C, D, E, F и G ВИЧ-1 ($ЭК_{50}$ от 0,007 до 0,075 мкМ) и активность в отношении ВИЧ-2 ($ЭК_{50}$ от 0,007 до 1,5 мкМ).

Противовирусная активность тенофовира алафенамида в отношении лабораторных и клинических штаммов ВИЧ-1 подтипа B оценивалась на лимфобластных клеточных линиях, МКПК, первичных макрофагах/моноцитах и CD4+ Т-лимфоцитах. Значения $ЭК_{50}$ тенофовира алафенамида находились в диапазоне от 2,0 до 14,7 нМ. Продемонстрирована активность тенофовира алафенамида в культуре клеток в отношении всех групп ВИЧ-1 (M, N, O), в том числе в отношении субтипов A, B, C, D, E, F и G (EC_{50} в диапазоне от 0,10 до 12,0 нМ), и активность в отношении ВИЧ-2 ($ЭК_{50}$ в диапазоне от 0,91 до 2,63 нМ).

Резистентность

In vitro

В культурах клеток были выделены штаммы ВИЧ-1 со сниженной чувствительностью к биктегравиру. В одном из выделенных штаммов были обнаружены замены M50I и R263K со снижением фенотипической чувствительности к биктегравиру в 1,3-, 2,2- и 2,9 раз для замен M50I, R263K и M50I+R263K соответственно. Во втором выделенном штамме были обнаружены замены T66I и S153F со снижением фенотипической чувствительности к биктегравиру в 0,4-, 1,9- и 0,5 раз для замен T66I, S153F и T66I+S153F соответственно.

Снижение чувствительности к эмтрицитабину связано с заменами M184V/I в ОТ ВИЧ-1 в культуре клеток.

Замена K65R в ОТ ВИЧ-1 приводила к снижению чувствительности изолятов ВИЧ-1 к тенофовира алафенамиду; кроме того, временно наблюдалась замена K70E в ОТ ВИЧ-1. Замена K65R приводила к слабому снижению чувствительности изолятов ВИЧ-1 к абакавиру, эмтрицитабину, тенофовиру и ламивудину. В *in vitro* исследованиях отбора лекарственной резистентности к тенофовира алафенамиду развития резистентности высокого уровня при продленном культивировании обнаружено не было.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.07.2023 № 14284
(Входящий МЗ №4237529)

In vivo

У пациентов, ранее не получавших лечения, в течение 144 недель двойной слепой фазы или 96 недель открытой расширенной фазы ни один пациент, получавший препарат Биктарви®, с РНК ВИЧ-1 ≥ 200 копий/мл на момент подтвержденной вирусологической неудачи или при преждевременном прекращении приема исследуемого препарата не имел возникшей на фоне лечения генотипической или фенотипической устойчивости ВИЧ-1 к биктегравиру, эмтрицитабину или тенофовира алафенамиду в популяции окончательного анализа на резистентность (n=11 с данными). На момент включения в исследование у одного ранее не получавшего лечения пациента имелись мутации резистентности к ингибитору интегразы Q148H+G140S и уровень РНК ВИЧ-1 был < 50 копий/мл с 4 по 144 неделю. Дополнительно, 6 пациентов имели мутацию резистентности к ингибитору интегразы T97A; у всех уровень РНК ВИЧ-1 был < 50 копий/мл на 144неделе или на последнем визите.

У пациентов с вирусологической супрессией ни один пациент, получавший Биктарви®, с РНК ВИЧ-1 ≥ 200 копий/мл на момент подтвержденной вирусологической неудачи, на 48 неделе, или преждевременном прекращении приема исследуемого препарата, не имел возникшей на фоне лечения генотипической или фенотипической устойчивости ВИЧ-1 к биктегравиру, эмтрицитабину или тенофовира алафенамиду в популяции окончательного анализа на резистентность (n = 2).

Перекрестная резистентность

Чувствительность к биктегравиру оценивали на 64 резистентных к ингибиторам интегразы клинических изолятах (20 с единичной заменой и 44 с 2 и более заменами). Из них все мутантные изоляты с одной и двумя мутациями с отсутствием Q148H/K/R и 10 из 24 изолятов с мутацией Q148H/K/R с дополнительными заменами резистентности к ингибиторам интегразы характеризовались сокращением чувствительности к биктегравиру в ≤ 2,5 раза; сокращение чувствительности к биктегравиру более, чем в 2,5 раза было обнаружено в 14 из 24 изолятов, содержащих замены G140A/C/S и Q148H/R/K в гене интегразы. Из них в 9 из 14 изолятов имелись дополнительные мутации в регионах L74M, T97A и E138A/K. В другом исследовании сайт-специфические мутанты с мутациями G118R и T97A+G118R характеризовались снижением чувствительности к биктегравиру в 3,4 и 2,8 раза соответственно. Значение этих данных относительно перекрестной резистентности еще предстоит установить в условиях клинической практики.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.07.2023 № 14284
(Входящий МЗ №4237529)

Биктегравир продемонстрировал эквивалентную противовирусную активность против 5 ННИОТ-резистентных (ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы), 3 НИОТ-резистентных и 4 резистентных к ингибиторам протеазы ВИЧ-1 мутантных клонов по сравнению с диким штаммом.

Резистентные к эмтрицитабину вирусы с заменой M184V/I проявляли перекрестную устойчивость к ламивудину, но сохраняли чувствительность к диданозину, ставудину, тенофовиру и зидовудину.

Замены K65R и K70E приводили к снижению чувствительности к абакавиру, диданозину, ламивудину, эмтрицитабину и тенофовиру, но сохраняли чувствительность к зидовудину. ВИЧ-1 с резистентностью к нескольким нуклеозидам и двойной вставочной мутацией T69S и комплексной мутацией Q151M, включающей K65R, показали сниженную чувствительность к тенофовира алафенамиду.

Фармакокинетика

Всасывание

После приема внутрь препарата B/F/TAF (биктегравир/эмтрицитабин/тенофовира алафенамида фумарат, Биктарви®) максимальная концентрация биктегравира в плазме достигается через 2,0-4,0 часа. По отношению к приему натощак, прием препарата B/F/TAF с пищей с умеренным (~600 ккал, 27% жира) или высоким (~800 ккал, 50% жира) содержанием жира приводил к повышению AUC биктегравира (24%). Такие умеренные изменения не считаются клинически значимыми, и препарат B/F/TAF может приниматься как натощак, так и во время еды.

На фоне многократного приема внутрь препарата B/F/TAF натощак или во время еды у ВИЧ-1 инфицированных взрослых средние (коэффициент вариации, КВ%) параметры фармакокинетики биктегравира составляли: C_{max} = 6,15 мкг/мл (22,9%), AUC_{tau} = 102 мкг•ч/мл (26,9%) и C_{trough} = 2,61 мкг/мл (35,2%).

После приема внутрь препарата B/F/TAF эмтрицитабин быстро абсорбируется с достижением максимальной концентрации через 1,5 – 2,0 часа. Средняя абсолютная биодоступность эмтрицитабина из твердых капсул 200 мг составляла 93%. Прием пищи не влиял на системную экспозицию эмтрицитабина, и препарат B/F/TAF может приниматься как натощак, так и во время еды.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.07.2023 № 14284
(Входящий МЗ №4237529)

На фоне многократного приема внутрь препарата B/F/TAF натощак или во время еды у ВИЧ-1 инфицированных взрослых средние (КВ%) параметры фармакокинетики эмтрицитабина составляли: C_{max} = 2,13 мкг/мл (34,7%), AUC_{tau} = 12,3 мкг•ч/мл (29,2%) и C_{trough} = 0,096 мкг/мл (37,4%).

После приема внутрь препарата B/F/TAF тенофовира алафенамид быстро абсорбируется с достижением максимальной концентрации через 0,5-2,0 часа. По отношению к приему натощак, прием тенофовира алафенамида с пищей с умеренным (~600 ккал, 27% жира) или высоким (~800 ккал, 50% жира) содержанием жира приводил к повышению AUC_{last} на 48% и 63% соответственно. Эти умеренные изменения не считаются клинически значимыми, и препарат B/F/TAF может приниматься как натощак, так и во время еды.

На фоне многократного приема внутрь препарата B/F/TAF натощак или во время еды у ВИЧ-1 инфицированных взрослых средние (КВ%) параметры фармакокинетики тенофовира алафенамида составляли: C_{max} = 0,121 мкг/мл (15,4%) и AUC_{tau} = 0,142 мкг•ч/мл (17,3%).

Распределение

Связывание биктегравира с белками плазмы человека *in vitro* составляло > 99% (свободная фракция ~0,25%). Соотношение концентрации биктегравира в крови и плазме *in vitro* составляло 0,64.

Связывание эмтрицитабина с белками плазмы человека *in vitro* составляло < 4% и не зависело от концентрации в диапазоне от 0,02 до 200 мкг/мл. В момент достижения максимальной концентрации в плазме среднее соотношение концентраций в плазме и крови было ~1,0, а среднее соотношение концентраций в сперме и плазме составляло ~4,0.

Связывание тенофовира с белками плазмы человека *in vitro* составляло < 0,7% и не зависело от концентрации в диапазоне от 0,01 до 25 мкг/мл. Связывание тенофовира алафенамида с белками плазмы человека *ex vivo* в образцах, полученных во время клинических исследований, составляло приблизительно 80%.

Метаболизм

Большая часть биктегравира в организме человека подвергается метаболизму. В исследованиях с изучением фенотипа *in vitro* было обнаружено, что биктегравир метаболизируется преимущественно с помощью изоферментов CYP3A и UGT1A1. После однократного приема внутрь [^{14}C]-биктегравира, ~60% дозы, полученной из кала, содержали

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.07.2023 № 14284
(Входящий МЗ №4237529)

неизмененное исходное вещество, десфторгидрокси-BIC-цистеин-конъюгат, и другие второстепенные окислительные метаболиты. Тридцать пять процентов от принятой дозы было выделено из мочи и представляло собой глюкуронид биктегравира и другие второстепенные окислительные метаболиты и их конъюгаты II фазы. Почечный клиренс неизмененного исходного вещества был минимальным.

После приема [^{14}C]-эмтрицитабина, препарат выделялся полностью с мочой (~86%) и калом (~14%). 13% дозы обнаруживали в моче в виде трех предполагаемых метаболитов. Метаболизм эмтрицитабина включает окисление его тиольной части с образованием 3'-сульфоксидных диастереомеров (около 9% от дозы) и конъюгирование с глюкуроновой кислотой с образованием 2'-О-глюкуронида (около 4% от дозы). Новых метаболитов не было выявлено.

Метаболизм является основным путем элиминации тенофовира алафенамида у человека, составляя приблизительно 80% от принятой внутрь дозы. В исследованиях *in vitro* было показано, что тенофовира алафенамид метаболизируется до тенофовира (основного метаболита) с помощью катепсина А в МКПК (в том числе в лимфоцитах и других клетках-мишенях ВИЧ) и макрофагах; а также с помощью карбоксилэстеразы-1 в гепатоцитах. *In vivo* тенофовира алафенамид гидролизируется в клетках до тенофовира (основного метаболита), который фосфорилируется до активного метаболита, тенофовира дифосфата. В клинических исследованиях прием тенофовира алафенамида в дозе 25 мг внутрь приводил к достижению концентрации тенофовира дифосфата в МКПК в > 4 раза выше и в плазме на > 90% ниже, чем прием внутрь 245 мг тенофовира дизопроксила.

Выведение

Биктегравир выводится преимущественно за счет метаболизма в печени. Почечная экскреция неизмененного биктегравира является незначительной (~1% от принятой дозы) Период полувыведения из плазмы составляет 17,3 часа.

Эмтрицитабин выводится, в основном, почками за счет клубочковой фильтрации и активной канальцевой секреции. Период полувыведения эмтрицитабина из плазмы составляет приблизительно 10 часов.

Тенофовира алафенамид выводится из организма после его метаболизма до тенофовира. Медиана периода полувыведения тенофовира алафенамида и тенофовира из плазмы составляют 0,51 часов и 32,37 часов соответственно. Тенофовир выводится почками как с помощью клубочковой фильтрации, так и посредством активной канальцевой секреции.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.07.2023 № 14284
(Входящий МЗ №4237529)

Почечная экскреция неизмененного тенофовира алафенамида является незначительной и составляет менее 1% от выводимой с мочой дозы.

Линейность

Фармакокинетические параметры биктегравира при многократном приеме являются пропорциональными в диапазоне доз от 25 до 100 мг. Фармакокинетические параметры эмтрицитабина при многократном приеме являются пропорциональными в диапазоне доз от 25 до 200 мг. Экспозиция тенофовира алафенамида является пропорциональной дозе в диапазоне доз от 8 до 125 мг.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Тяжелая почечная недостаточность (расчётный клиренс креатинина (КК) ≥15 и <30 мл/мин)

Клинически значимых различий в фармакокинетических параметрах биктегравира, тенофовира алафенамида и тенофовира между здоровыми участниками исследований и пациентами с тяжелой почечной недостаточностью (расчетный КК ≥ 15 мл/мин и < 30 мл/мин) в исследованиях Фазы 1 не наблюдалось. В отдельном исследовании Фазы 1 с эмтрицитабином средняя системная экспозиция эмтрицитабина у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (КК <30 мл/мин) была выше (33,7 мкг•ч/мл), чем у пациентов с нормальной функцией почек (11,8 мкг•ч/мл). Безопасность препарата Биктарви® не была установлена у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (расчетный КК ≥ 15 мл/мин и < 30 мл/мин).

Терминальная стадия почечной недостаточности (расчетный КК <15 мл/мин)

Экспозиции эмтрицитабина и тенофовира у 12 пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности (расчетный КК < 15 мл/мин), находящихся на постоянном гемодиализе, принимавших эмтрицитабин + тенофовира алафенамид в сочетании с элвитегравиром + кобицистатом (в виде таблетки с фиксированной дозировкой) в исследовании Фазы 3b, были значительно выше, чем у пациентов с нормальной функцией почек. Не наблюдалось клинически значимых различий в фармакокинетике тенофовира алафенамида у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на постоянном гемодиализе, при сравнении с пациентами с нормальной функцией почек. В ходе продолжениия исследования Фазы 3b, более низкая концентрация ($C_{through}$) биктегравира наблюдалась у

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.07.2023 № 14284
(Входящий МЗ №4237529)

пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, принимавших препарат Биктарви®, при сравнении с пациентами с нормальной функцией почек, но различие не было оценено как клинически значимое. Дополнительных нежелательных реакций у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на постоянном гемодиализе, в этом исследовании не было обнаружено (см. раздел «Побочное действие»).

Отсутствуют фармакокинетические данные для биктегравира, эмтрицитабина или тенофовира алафенамида у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности (расчетный КК < 15 мл/мин), не находящихся на постоянном гемодиализе. Безопасность препарата Биктарви® у таких пациентов не установлена.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с печеночной недостаточностью средней степени тяжести клинически значимые изменения фармакокинетики биктегравира отсутствовали. У пациентов с печеночной недостаточностью фармакокинетика эмтрицитабина не изучалась; тем не менее, эмтрицитабин не подвергается значительному метаболизму в печени, поэтому влияние печеночной недостаточности на его метаболизм ограничено. У пациентов с печеночной недостаточностью легкой, средней или тяжелой степени не было выявлено клинически значимых изменений фармакокинетики тенофовира алафенамида или его метаболита тенофовира.

Возраст, пол и расовая принадлежность

Фармакокинетика биктегравира, эмтрицитабина и тенофовира практически не оценивалась у пациентов пожилого возраста (≥ 65 лет). В популяционном анализе, в котором были объединены данные, полученные в исследованиях у взрослых, не было выявлено каких-либо клинических различий, связанных с возрастом, полом или расовой принадлежностью, при оценке экспозиции биктегравира, эмтрицитабина или тенофовира алафенамида.

Дети

Средняя C_{max} биктегравира и экспозиции эмтрицитабина и тенофовира алафенамида (AUC и C_{max}), полученные у 50 детей в возрасте от 6 до ≤ 12 лет (> 25 кг), которые принимали препарат Биктарви® в клиническом исследовании Фазы 2/3, в целом были выше, чем экспозиции у взрослых. Экспозиции биктегравира, эмтрицитабина, тенофовира алафенамида и тенофовира у детей и взрослых представлены в Таблице 1.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.07.2023 № 14284
(Входящий МЗ №4237529)

Таблица 1. Экспозиции биктегравира, эмтрицитабина, тенофовира алафенамида и тенофовира у детей и взрослых

	Дети в возрасте от 6 до < 12 лет, ≥ 25 кг[a]	Дети в возрасте от 12 до < 18 лет ≥ 35 кг[a]	Взрослые[b]
	Биктарви® (50 мг/25 мг/200 мг)		
	n = 25	n = 24	n = 77
BIC			
AUC_{tau} (нг•ч/мл)	121 034.2 (36.4)	109 668.1 (30.6)	94 227.1 (34.7)
C_{max} (нг/мл)	10 988.8 (28.3)	8 087.1 (29.9)	6 801.6 (30.1)
C_{tau} (нг/мл)	2 366.6 (78.8)[c]	2 327.4 (48.6)	2 256.7 (47.3)[f]
FTC			
AUC_{tau} (нг•ч/мл)	17 565.1 (36.9)	13 579.1 (21.7)	12 293.6 (29.2)
C_{max} (нг/мл)	3 888.4 (31.0)	2 689.2 (34.0)	2 127.0 (34.7)
C_{tau} (нг/мл)	226.7 (322.8)[c]	64.4 (25.0)	96.0 (37.4)[g]
TAF			
AUC_{tau} (нг•ч/мл)	434.5 (94.9)[d]	347.9 (113.2)[e]	229.3 (63.0)
C_{max} (нг/мл)	581.8 (99.9)[e]	333.9 (110.6)	276.5 (62.4)
C_{tau} (нг/мл)	Н/П	Н/П	Н/П
TFV			
AUC_{tau} (нг•ч/мл)	427.7 (28.5)	333.5 (31.5)	292.6 (27.4)[h]
C_{max} (нг/мл)	35.5 (89.0)	24.0 (64.2)	15.2 (26.1)[h]
C_{tau} (нг/мл)	14.0 (30.2)[c]	11.1 (32.4)	10.6 (28.5)[h]

BIC = биктегравир; FTC = эмтрицитабин; TAF = тенофовира алафенамида фумарат; TFV = тенофовир
Н/П = не применимо; %КВ = коэффициент вариаций, %
Данные представлены в виде среднего значения (%КВ).

a Интенсивные фармакокинетические данные открытого клинического исследования фазы 2/3
b Интенсивные фармакокинетические данные 4 рандомизированных двойных слепых исследований фазы 3 для фармакокинетических экспозиций биктегравира, эмтрицитабина и тенофовира алафенамида фумарата и популяционные фармакокинетические данные 2 рандомизированных двойных слепых исследований фазы 3 для фарамакокинетических экспозиций тенофовира
c n = 24
d n = 22
e n = 23
f n = 75
g n = 74
h n = 841

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Лечение ВИЧ-1 инфекции у взрослых и детей в возрасте от 6 лет и старше с массой тела не менее 25 кг при отсутствии каких-либо мутаций, связанных с резистентностью к препаратам класса ингибиторов интегразы, эмтрицитабину или тенофовиру.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Повышенная чувствительность к биктегравиру, тенофовира алафенамиду, эмтрицитабину или любому другому компоненту препарата.
- Совместное применение с рифампицином и Зверобоем продырявленным [*Hypericum perforatum*] (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.07.2023 № 14284
(Входящий МЗ №4237529)

- Дети в возрасте до 6 лет с массой тела менее 25 кг (эффективность и безопасность не установлены у данной популяции).
- Период грудного вскармливания.
- Пациенты с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по классификации Чайлд-Пью) (эффективность и безопасность не установлены).
- Пациенты со значимыми сопутствующими заболеваниями печени (эффективность и безопасность не установлены).
- Взрослые пациенты с тяжелой почечной недостаточностью с расчетным КК ≥ 15 мл/мин и < 30 мл/мин (безопасность у данной популяции не установлена).
- Взрослые пациенты с терминальной стадией почечной недостаточности с расчетным КК < 15 мл/мин, которым не осуществляется постоянный гемодиализ (безопасность у данной популяции не установлена).
- Дети с нарушением функции печени (безопасность у данной популяции не установлена).
- Дети с массой тела < 35 кг с нарушениями функции почек или дети в возрасте младше 18 лет с терминальной стадией почечной недостаточности (безопасность у данной популяции не установлена).

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

- Пациенты с сочетанной инфекцией ВИЧ и ВГВ.
- У пациентов с нарушением функции печени легкой или средней степени тяжести (класс А или В по классификации Чайлд-Пью), включая хронический активный гепатит.
- Взрослые пациенты с терминальной стадией почечной недостаточности с расчетным КК < 15 мл/мин, которым осуществляется постоянный гемодиализ.
- Следует применять с осторожностью со следующими препаратами (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»):
  - Лекарственные препараты, ингибирующие Р-гликопротеин (P-gp) и/или белок резистентности рака молочной железы (BCRP): верапамил, дронедарон, глекапревир/пибрентасвир;
  - Антибиотики группы макролидов: азитромицин и кларитромицин;
  - Пероральные противодиабетические препараты: метформин у пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.07.2023 № 14284
(Входящий МЗ №4237529)

- Совместное применение не рекомендуется со следующими препаратами (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»):
  - Препараты, потенциально ингибирующие изоферменты CYP3A и UGT1A1: атазанавир;
  - Антимикобактериальные препараты: рифабутин, рифапентин;
  - Противосудорожные препараты: карбамазепин, окскарбазепин, фенобарбитал, фенитоин;
  - Сукральфат;
  - Иммунодепрессанты: циклоспорин (для внутривенного применения или для приема внутрь).
- Следует избегать совместного применения со следующими препаратами (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»):
  - Антацидные лекарственные препараты, содержащие магний или алюминий, а также содержащие железо биологически активные пищевые добавки или лекарственные средства, применяемые натощак;
  - Лекарственные препараты, содержащие тенофовира алафенамид, тенофовира дизопроксил, ламивудин или адефовира дипивоксил, применяемые для лечения вирусного гепатита В (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
  - Противовирусные препараты для лечения ВИЧ-1 (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Беременность

На сегодняшний день отсутствуют или имеются ограниченные данные (менее чем 300 сообщений об исходах беременности) о применении биктегравира или тенофовира алафенамида у беременных. Большое количество данных по беременным женщинам (более 1000 исходов) демонстрирует отсутствие врожденных пороков или токсических явлений у плода/новорожденного, связанных с применением эмтрицитабина.

В исследованиях на животных не было выявлено прямых или косвенных вредных эффектов эмтрицитабина в отношении фертильности, беременности, развития плода, родов и

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.07.2023 № 14284
(Входящий МЗ №4237529)

постнатального развития. В исследованиях на животных с раздельным применением биктегравира и тенофовира алафенамида не было обнаружено признаков вредного воздействия препаратов на параметры фертильности, беременность или развитие плода.

Препарат Биктарви® следует применять во время беременности только в том случае, если ожидаемая польза превышает потенциальный риск для плода.

Период грудного вскармливания

Отсутствуют сведения о том, выделяются ли, биктегравир или тенофовира алафенамид в человеческое молоко. Эмтрицитабин выделяется в грудное молоко. В исследованиях на животных биктегравир определялся в плазме новорожденных крыс, вероятно, из-за его присутствия в молоке, без влияния на состояние крысят. В исследованиях на животных было продемонстрировано, что тенофовир выделяется с грудным молоком.

На сегодняшний день недостаточно информации относительно влияния всех компонентов препарата Биктарви® на новорожденных/детей раннего возраста, в связи с этим, препарат Биктарви® противопоказан к применению в период грудного вскармливания.

Во избежание передачи ВИЧ младенцу женщинам, живущим с ВИЧ, противопоказано осуществлять грудное вскармливание.

Влияние на репродуктивную функцию

Данные о влиянии препарата Биктарви® на репродуктивную функцию человека отсутствуют. В исследованиях на животных влияние биктегравира, эмтрицитабина или тенофовира алафенамида на спаривание или показатели фертильности отсутствовало.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Лечение должно начинаться врачом, имеющим опыт лечения ВИЧ-инфекции.

Рекомендуемая доза препарата Биктарви® у взрослых и детей в возрасте от 6 лет и старше с массой тела не менее 25 кг – 1 таблетка в сутки (для приема внутрь) независимо от приема пищи. Из-за горького вкуса таблетки не рекомендуется разжевывать, измельчать. Пациенты, которые не могут проглотить таблетку целиком, могут разделить ее пополам и принять обе половины одну за другой, незамедлительно обеспечив прием полной дозы.

Если пропуск приема дозы препарата Биктарви® составил менее 18 часов от обычного времени приема, пациент должен как можно скорее принять препарат Биктарви® и продолжить обычную схему лечения. Если прием дозы препарата Биктарви® был пропущен более чем на

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.07.2023 № 14284
(Входящий МЗ №4237529)

18 часов, пациенту не нужно принимать эту дозу, а следует просто продолжить прием препарата по обычной схеме.

В случае возникновения рвоты в течение часа после приема препарата Биктарви® следует принять еще одну таблетку. В случае возникновения рвоты позже, чем через час после приема препарата Биктарви®, в дополнительном приеме еще одной таблетки нет необходимости.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Коррекция дозы препарата Биктарви® у пациентов в возрасте 65 лет и старше не требуется (см. разделы «Фармакокинетика» и «Побочное действие»).

Нарушение функции почек

Коррекция дозы препарата Биктарви® у пациентов с массой тела ≥ 35 кг с расчетным КК ≥ 30 мл/мин не требуется.

Коррекция дозы препарата Биктарви® у взрослых с терминальной стадией почечной недостаточности (расчетный КК < 15 мл/мин), находящихся на постоянном гемодиализе, не требуется. Тем не менее, в основном следует избегать применения препарата Биктарви®, хотя он может применяться у таких пациентов, если предполагаемая польза превосходит потенциальный риск (см. разделы «Фармакокинетика» и «Особые указания»). В дни проведения гемодиализа препарат Биктарви® следует применять после завершения сеанса гемодиализа.

Препарат Биктарви® противопоказано применять у взрослых пациентов с расчетным КК ≥ 15 мл/мин и < 30 мл/мин или у взрослых пациентов с расчетным КК < 15 мл/мин, которым не проводится постоянный гемодиализ, так как безопасность препарата у данной популяции не установлена (см. раздел «Фармакокинетика»).

Препарат Биктарви® противопоказано применять у детей с массой тела < 35 кг с нарушениями функции почек или у детей в возрасте младше 18 лет с терминальной стадией почечной недостаточности, так как безопасность у данной популяции не установлена.

Нарушение функции печени

Коррекция дозы препарата Биктарви® для пациентов с легкой (класс А по классификации Чайльд-Пью) и средней (класс В по классификации Чайльд-Пью) степенью тяжести

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.07.2023 № 14284
(Входящий МЗ №4237529)

печеночной недостаточности не требуется. Действие препарата Биктарви® у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по шкале Чайльд-Пью) не исследовано, поэтому прием препарата Биктарви® пациентам с тяжелой степенью печеночной недостаточности противопоказан (см. разделы «Фармакокинетика» и «Особые указания»). Препарат Биктарви® противопоказано применять детям с нарушениями функции печени, так как безопасность препарата у данной популяции не установлена.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Биктарви® у детей возрасте до 6 лет с массой тела менее 25 кг не установлены.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Сводные данные по профилю безопасности

Оценка нежелательных реакций основана на данных по безопасности по результатам всех исследований Фаз 2 и 3 с применением препарата Биктарви® и полученных в пострегистрационном периоде. Наиболее часто регистрируемыми нежелательными реакциями в клинических исследованиях двойной слепой фазы (144 недели) у пациентов, ранее не получавших терапию, были головная боль (5%), диарея (5%) и тошнота (4%).

Сводная таблица нежелательных реакций

Нежелательные реакции в Таблице 2 перечислены согласно классам систем органов и частоте встречаемости. Категории частоты определены следующим образом: часто (от ≥1/100 до <1/10), нечасто (от ≥1/1000 до <1/100) и редко (от ≥1/10000 до <1/1000).

Таблица 2: Табличный список нежелательных реакций[1]

Частота	**Нежелательная реакция**
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	
Нечасто:	анемия[2]
Нарушения психики	
Часто:	депрессия, необычные сновидения

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.07.2023 № 14284
(Входящий МЗ №4237529)

Частота	**Нежелательная реакция**
Нечасто:	суицидальные идеи, суицидальная попытка (в частности, у пациентов с депрессией или психиатрическим заболеванием в анамнезе), тревога, нарушения сна
Нарушения со стороны нервной системы	
Часто:	головокружение, головная боль
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	
Часто:	диарея, тошнота
Нечасто:	рвота, боль в животе, диспепсия, метеоризм
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	
Нечасто:	гипербилирубинемия
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	
Нечасто:	ангионевротический отек[3,4], сыпь, зуд, крапивница[4]
Редко:	синдром Стивенса-Джонсона[5]
Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани	
Нечасто:	артралгия
Общие расстройства и нарушения в месте введения препарата	
Часто:	усталость

[1] За исключением ангионевротического отека, анемии, крапивницы и синдрома Стивенса-Джонсона (см. примечания 2-5), все нежелательные реакции были выявлены в клинических исследованиях с применением препарата Биктарви®. Частота возникновения определялась в клинических исследованиях двойной слепой фазы (144 недели) Фазы 3 с применением препарата Биктарви® при участии ранее не получавших лечения пациентов.

[2] Эта нежелательная реакция не выявлялась в клинических исследованиях с применением препаратов, содержащих эмтрицитабин+тенофовир, но обнаруживалась в клинических исследованиях или в пострегистрационном периоде при применении эмтрицитабина с другими антиретровирусными препаратами.

[3] Эта нежелательная реакция была выявлялена в ходе пострегистрационного наблюдения при применении препаратов, содержащих эмтрицитабин.

[4] Эта нежелательная реакция была выявлена в ходе пострегистрационного наблюдения при применении препаратов, содержащих тенофовира алафенамид.

[5] Эта нежелательная реакция была выявлена в ходе пострегистрационного наблюдения при применении препарата Биктарви®. Частота рассчитывалась с помощью 3/X, где X представляет собой совокупное количество субъектов, принимавших препарат Биктарви® в клинических исследованиях (N=3963).

Описание отдельных нежелательных реакций

Параметры метаболизма

Масса тела, концентрации липидов и глюкозы в крови могут увеличиваться в ходе антиретровирусной терапии (см. раздел «Особые указания»).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.07.2023 № 14284
(Входящий МЗ №4237529)

Синдром восстановления иммунитета

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом во время начала комбинированной антиретровирусной терапии (кАРТ) может возникать воспалительная реакция на бессимптомные или остаточные условно-патогенные инфекции. Также сообщалось о случаях аутоиммунных нарушений (таких как болезнь Грейвса и аутоиммунный гепатит); однако, данные о времени начала таких явлений сильно разнятся, и эти явления могли возникать через много месяцев после начала лечения (см. раздел «Особые указания»).

Остеонекроз

Сообщалось о случаях остеонекроза, особенно у пациентов с общепризнанными факторами риска, поздней стадией ВИЧ-инфекции или при длительной кАРТ. Частота таких случаев неизвестна (см. раздел «Особые указания»).

Изменения уровня креатинина в сыворотке

Обнаружено, что биктегравир повышает концентрацию креатинина в сыворотке крови за счет ингибирования канальцевой секреции креатинина, однако эти изменения не считаются клинически значимыми, поскольку они не влияют на скорость клубочковой фильтрации. Повышение уровня креатинина в сыворотке крови возникало к 4-й неделе лечения и оставалось стабильным в течение 144 недель. В двух рандомизированных, двойных слепых клинических исследованиях медиана (Q1, Q3) уровня креатинина в сыворотке повышалась на 0,11 (0,03; 0,19) мг/дл (9,7 [2,7; 16,8] мкмоль/л), 0,11 (0,04; 0,19) мг/дл (9,7 [3,5; 16,8] мкмоль/л) и 0,12 (0,06; 0,21) мг/дл (10,6 [5,3; 18,6] мкмоль/л) к 144 неделе по сравнению с исходным уровнем в группах препарата Биктарви®, абакавира/долутегравира/ламивудина и долутегравира + эмтрицитабина/тенофовира алафенамида соответственно. В клинических исследованиях не зафиксировано случаев прерывания лечения из-за развития нежелательных явлений со стороны почек в группе пациентов, принимавших Биктарви® на протяжении 144 недель.

Изменения уровня билирубина

В двух рандомизированных двойных слепых клинических исследованиях повышение уровня общего билирубина наблюдалось у 17% ранее не получавших лечения пациентов на фоне терапии препаратом Биктарви® в течение 144 недель. Повышение было, как правило, 1 (12%) или 2 (4%) степени (≥1,0-2,5 х верхняя граница нормы [ВГН]), и не было связано с

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.07.2023 № 14284
(Входящий МЗ №4237529)

нежелательными реакциями или другими лабораторными отклонениями со стороны печени. Пятеро пациентов, принимавших препарат Биктарви® (1 %), имели повышение уровня общего билирубина 3 степени, что было учтено, как не относящееся к исследуемому препарату. В клинических исследованиях не было случаев прерывания лечения из-за развития нежелательных явлений со стороны печени в группе Биктарви® в течение 144 недель.

Другие особые группы пациентов

Пациенты с коинфекцией гепатита В (ВГВ) и ВИЧ

У 16 взрослых с коинфекцией ВИЧ/ВГВ, получавших препарат Биктарви® (8 ранее не получавших лечения взрослых с коинфекцией ВИЧ/ВГВ в исследовании Фазы 3; 8 взрослых с коинфекцией ВИЧ/ВГВ с вирусной супрессией в исследовании Фазы 3), профиль безопасности препарата Биктарви® был аналогичен таковому у пациентов с моноинфекцией ВИЧ-1 (см. раздел «Фармакодинамика»).

Пациенты пожилого возраста

В 2 клинических исследованиях и одном специальном клиническом исследовании с включением пациентов в возрасте 65 лет и старше (оценка 86 инфицированных ВИЧ-1 пациентов с вирусологической супрессией в возрасте 65 лет и старше) принимало участие 111 пациентов в возрасте 65 лет и старше, которые получали препарат Биктарви®. У этих пациентов не наблюдалось различий в профиле безопасности препарата Биктарви®.

Пациенты с нарушением функции почек

Безопасность эмтрицитабина + тенофовира алафенамида оценивалась у 55 инфицированных ВИЧ-1 пациентов с вирусологической супрессией с терминальной стадией почечной недостаточности (расчетный КК < 15 мл/мин), находящихся на постоянном гемодиализе и получавших эмтрицитабин + тенофовира алафенамид в сочетании с элвитегравиром + кобицистатом (в виде таблетки с фиксированной дозировкой) на протяжении 96 недель в рамках открытого несравнительного клинического исследования. В ходе продолжения этого исследования 10 пациентов были переведены на препарат Биктарви® на 48 недель. Дополнительных нежелательных реакций у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на постоянном гемодиализе, в этом исследовании не было обнаружено (см. разделы «Фармакокинетика» и «Особые указания»).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.07.2023 № 14284
(Входящий МЗ №4237529)

Дети

Безопасность препарата Биктарви® оценивалась у 50 ВИЧ-1 инфицированных детей в возрасте от 12 до < 18 лет и с массой тела ≥ 35 кг в течение 96 недель (48 недель основной фазы и 48 недель расширенной фазы), а также у 50 детей в возрасте от 6 до < 12 лет и с массой тела ≥ 25 кг в течение 96 недель (48 недель основной фазы и 48 недель расширенной фазы) в ходе открытого клинического исследования Фазы 2/3. В этом исследовании не наблюдалось новых нежелательных реакций у детей 6 лет и старше, живущих с ВИЧ-1, по сравнению с взрослыми пациентами, живущими с ВИЧ-1. Данные о минеральной плотности костей (МПК) не собирались в ходе этого исследования.

Снижение МПК позвоночника и всего тела без включения костей черепа ≥ 4 % было зарегистрировано у детей, получавших другой препарат, содержащий тенофовира алафенамид, в течение 48 недель (см. раздел «Особые указания»).

ПЕРЕДОЗИРОВКА

В случае передозировки пациент должен находиться под наблюдением на предмет появления признаков токсичности (см. раздел «Побочное действие»). Лечение передозировки препаратом Биктарви® включает в себя общие поддерживающие меры, в том числе контроль показателей жизненно важных функций и наблюдение за клиническим состоянием пациента.

Специальный антидот в случае передозировки препаратом Биктарви® отсутствует. Биктегравир обладает высокой степенью связываемости с белками плазмы крови, маловероятно, что он будет в значительной степени выведен путем гемодиализа или перитонеального диализа. Эмтрицитабин можно удалить посредством гемодиализа, который удаляет приблизительно 30% дозы эмтрицитабина за период диализа длительностью 3 часа, если он начат в пределах 1,5 часов от приема эмтрицитабина. Тенофовир эффективно удаляется путем гемодиализа с коэффициентом экстракции приблизительно 54%. Неизвестно, можно ли удалить эмтрицитабин или тенофовир с помощью перитонеального диализа.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Исследования взаимодействия препарата Биктрави® с другими лекарственными средствами проводили только с участием взрослых людей.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.07.2023 № 14284
(Входящий МЗ №4237529)

Препарат Биктарви® не следует применять одновременно с лекарственными препаратами, содержащими тенофовира алафенамид, тенофовира дизопроксил, ламивудин или адефовира дипивоксил, для лечения инфекции ВГВ.

Биктегравир

Биктегравир является субстратом изоферментов CYP3A и UGT1A1. Одновременное применение биктегравира и лекарственных средств, потенциально индуцирующих как изофермент CYP3A, так и UGT1A1, таких как рифампицин или Зверобой продырявленный [*Hypericum perforatum*], может привести к существенному снижению концентрации биктегравира в плазме, что может сопровождаться снижением терапевтического эффекта препарата Биктарви® и развитием резистентности к нему, поэтому одновременное применение этих лекарственных средств противопоказано (см. раздел «Противопоказания»). Одновременное применение биктегравира с лекарственными препаратами, потенциально ингибирующими как изофермент CYP3A, так и UGT1A1, такими как атазанавир, может привести к значительному повышению концентрации биктегравира в плазме. В связи с этим, одновременное назначение этих лекарственных средств не рекомендуется.

Биктегравир является субстратом как P-gp, так и BCRP. Клиническое значение этого свойства неизвестно. В связи с этим следует с осторожностью применять биктегравир с препаратами, которые подавляют P-gp и/или BCRP (например, с антибиотиками группы макролидов, циклоспорином, верапамилом, дронедароном, глекапревиром/пибрентасвиром) (см. также приведенную ниже таблицу 3).

Биктегравир подавляет транспортер органических катионов 2 (OCT2) и транспортер множественной резистентности и выведения токсинов 1 (MATE1) *in vitro*. Одновременное применение препарата Биктарви® с субстратом OCT2 и MATE1 метформином не приводит к клинически значимому повышению экспозиции метформина. Препарат Биктарви® можно назначать одновременно с субстратами OCT2 и MATE1.

Биктегравир не является ни ингибитором, ни индуктором изоферментов системы цитохрома CYP *in vivo*.

Эмтрицитабин

Исследования *in vitro* и клинические исследования фармакокинетических взаимодействий между препаратами показали, что вероятность опосредованных цитохромом CYP

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.07.2023 № 14284
(Входящий МЗ №4237529)

взаимодействий эмтрицитабина с другими лекарственными препаратами является низкой. Совместное применение эмтрицитабина с лекарственными препаратами, которые выводятся путем активной канальцевой секреции, может повышать концентрации эмтрицитабина и/или совместно принимаемого лекарственного препарата. Лекарственные препараты, снижающие функцию почек, могут увеличивать концентрации эмтрицитабина.

Тенофовира алафенамид

Тенофовира алафенамид переносится P-gp и BCRP. Одновременное применение препарата Биктарви® с лекарственными препаратами, оказывающими выраженное влияние на активность P-gp и BCRP, может привести к изменению абсорбции тенофовира алафенамида. Ожидается, что лекарственные препараты, которые стимулируют активность P-gp (например, рифабутин, карбамазепин, фенобарбитал), будут снижать абсорбцию тенофовира алафенамида, что может привести к потере терапевтического эффекта препарата Биктарви® и развитию резистентности к нему. Одновременное применение препарата Биктарви® с другими лекарственными препаратами, которые подавляют активность P-gp и BCRP, может привести к повышению абсорбции и концентрации в плазме тенофовира алафенамида.

Тенофовира алафенамид не является ингибитором или индуктором изофермента CYP3A *in vivo*.

Другие взаимодействия

Взаимодействия между препаратом Биктарви® или его отдельными компонентами и применяемыми одновременно лекарственными препаратами представлены ниже в таблице 3 (повышение обозначено символом «↑», снижение – символом «↓», а отсутствие изменений – символом «↔»; границы отсутствия эффекта находятся в диапазоне 70%-143%).

Таблица 3: Взаимодействия между препаратом Биктарви® или его отдельными компонентами и другими лекарственными препаратами

Лекарственный препарат (терапевтическая группа) / Возможный механизм взаимодействия	**Влияние на концентрации препарата. Среднее процентное изменение AUC, C_{max}, C_{min}**	**Рекомендации по совместному применению с препаратом Биктарви®**
ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ		

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.07.2023 № 14284
(Входящий МЗ №4237529)

Лекарственный препарат (терапевтическая группа) / Возможный механизм взаимодействия	**Влияние на концентрации препарата. Среднее процентное изменение AUC, C_{max}, C_{min}**	**Рекомендации по совместному применению с препаратом Биктарви®**
Зверобой продырявленный [*Hypericum perforatum*] (Индукция изоферментов CYP3A и UGT1A1 и P-gp)	Взаимодействие с каким-либо компонентом препарата Биктарви® не изучено. Совместное применение может привести к снижению концентраций биктегравира и тенофовира алафенамида в плазме.	Совместное применение со Зверобоем продырявленным противопоказано из-за влияния на биктегравир, входящий в состав препарата Биктарви®.
ПРОТИВОИНФЕКЦИОННЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
Антимикобактериальные препараты		
Рифампицин (600 мг один раз в день), биктегравир[1] (Индукция изоферментов CYP3A и UGT1A1 и P-gp)	Биктегравир: AUC: ↓ 75% C_{max}: ↓ 28% Взаимодействие с тенофовира алафенамидом не изучено. Совместное применение с рифампицином может привести к снижению концентрации тенофовира алафенамида в плазме.	Совместное применение противопоказано из-за влияния на биктегравир, входящий в состав препарата Биктарви®.
Рифабутин (300 мг один раз в день), биктегравир[1] (Индукция изофермента CYP3A и P-gp)	Биктегравир: AUC: ↓ 38% C_{min}: ↓ 56% C_{max}: ↓ 20% Взаимодействие с тенофовира алафенамидом не изучено. Совместное применение с рифабутином может привести к снижению концентрации тенофовира алафенамида в плазме.	Совместное применение не рекомендуется из-за ожидаемого снижения концентрации тенофовира алафенамида.
Рифапентин (Индукция изофермента CYP3A и P-gp)	Взаимодействие с каким-либо компонентом препарата Биктарви® не изучено. Совместное применение с рифапентином может привести к снижению концентрации биктегравира и тенофовира алафенамида в плазме.	Совместное применение не рекомендуется.
Противовирусные препараты для лечения ВИЧ-1		
Атазанавир (300 мг один раз в день), кобицистат (150 мг один раз в день), биктегравир[1] (Ингибирование изоферментов CYP3A и UGT1A1 и P-gp/BCRP)	Биктегравир: AUC: ↑ 306% C_{max}: ↔	Совместное применение не рекомендуется.
Атазанавир (400 мг один раз в день), биктегравир[1] (Ингибирование изоферментов CYP3A и UGT1A1)	Биктегравир: AUC: ↑ 315% C_{max}: ↔	

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.07.2023 № 14284
(Входящий МЗ №4237529)

Лекарственный препарат (терапевтическая группа) / Возможный механизм взаимодействия	**Влияние на концентрации препарата. Среднее процентное изменение AUC, C_{max}, C_{min}**	**Рекомендации по совместному применению с препаратом Биктарви®**
Лекарственные препараты для лечения вирусного гепатита С		
Ледипасвир/софосбувир (90 мг/400 мг один раз в день), биктегравир/тенофовира алафенамид/эмтрицитабин[2]	Биктегравир: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Эмтрицитабин: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Тенофовира алафенамид: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Ледипасвир: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Софосбувир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Метаболит софосбувира GS-331007: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔	Коррекция дозы при совместном применении не требуется.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.07.2023 № 14284
(Входящий МЗ №4237529)

Лекарственный препарат (терапевтическая группа) / Возможный механизм взаимодействия	**Влияние на концентрации препарата. Среднее процентное изменение AUC, C_{max}, C_{min}**	**Рекомендации по совместному применению с препаратом Биктарви®**
Велпатасвир/воксилапревир/ софосбувир (100/100/400 мг + 100 мг[3] один раз в день), биктегравир/тенофовира алафенамид/эмтрицитабин (Ингибирование P-gp/BCRP)	Биктегравир: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Эмтрицитабин: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Тенофовира алафенамид: AUC: ↑ 57% C_{max}: ↑ 28% Софосбувир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Метаболит софосбувира GS-331007: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Велпатасвир: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Воксилапревир: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔	Коррекция дозы при совместном применении не требуется.
Противогрибковые средства		
Вориконазол (300 мг два раза в день), биктегравир[1] (Ингибирование изофермента CYP3A)	Биктегравир: AUC: ↑ 61% C_{max}: ↔	Коррекция дозы при совместном применении не требуется.
Итраконазол Позаконазол (Ингибирование P-gp/BCRP)	Взаимодействие с каким-либо компонентом препарата Биктарви® не изучено. Совместное применение с итраконазолом или позаконазолом может привести к повышению концентрации биктегравира в плазме.	

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.07.2023 № 14284
(Входящий МЗ №4237529)

Лекарственный препарат (терапевтическая группа) / Возможный механизм взаимодействия	**Влияние на концентрации препарата. Среднее процентное изменение AUC, C_{max}, C_{min}**	**Рекомендации по совместному применению с препаратом Биктарви®**
Антибиотики группы макролидов		
Азитромицин Кларитромицин (Ингибирование P-gp)	Взаимодействие не изучено. Совместное применение с азитромицином или кларитромицином может привести к повышению концентрации биктегравира в плазме.	Следует соблюдать осторожность из-за потенциального влияния этих препаратов на биктегравир, входящий в состав препарата Биктарви®.
ПРОТИВОСУДОРОЖНЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
Карбамазепин (титруемый со 100 мг до 300 мг два раза в день), тенофовира алафенамид/ эмтрицитабин[4] (Индукция изоферментов CYP3A и UGT1A1 и P-gp)	Тенофовира алафенамид: AUC: ↓ 54% C_{max}: ↓ 57% Взаимодействие с биктегравиром не изучено. Совместное применение карбамазепина может привести к снижению концентраций биктегравира в плазме.	Совместное применение не рекомендуется.
Окскарбазепин Фенобарбитал Фенитоин (Индукция изоферментов CYP3A и UGT1A1 и P-gp)	Взаимодействие с каким-либо компонентом препарата Биктарви® не изучено. Совместное применение с окскарбазепином, фенобарбиталом или фенитоином может привести к снижению концентраций биктегравира и тенофовира алафенамида в плазме.	Совместное применение не рекомендуется.
АНТАЦИДНЫЕ ПРЕПАРАТЫ, БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ПИЩЕВЫЕ ДОБАВКИ И ПРЕПАРАТЫ, СОДЕРЖАЩИЕ БУФЕРНЫЕ КОМПОНЕНТЫ		
Антацидные суспензии, содержащие магний/алюминий (20 мл однократная доза[5]), биктегравир (Образование хелатных форм с поливалентными катионами)	Биктегравир (прием антацидной суспензии за 2 часа, натощак): AUC: ↓ 52% C_{max}: ↓ 58% Биктегравир (прием антацидной суспензии через 2 часа, натощак): AUC: ↔ C_{max}: ↔ Биктегравир (одновременное применение, натощак): AUC: ↓ 79% C_{max}: ↓ 80% Биктегравир (одновременное применение во время еды): AUC: ↓ 47% C_{max}: ↓ 49%	Препарат Биктарви® не следует принимать одновременно с биологически активными пищевыми добавками, содержащими магний и/или алюминий, из-за ожидаемого значительного снижения экспозиции биктегравира (см. раздел «Особые указания»). Препарат Биктарви® следует принимать не менее, чем за 2 часа до, или во время еды через 2 часа после приема антацидных препаратов, содержащих магний и/или алюминий.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.07.2023 № 14284
(Входящий МЗ №4237529)

Лекарственный препарат (терапевтическая группа) / Возможный механизм взаимодействия	**Влияние на концентрации препарата. Среднее процентное изменение AUC, C_{max}, C_{min}**	**Рекомендации по совместному применению с препаратом Биктарви®**
Железа фумарат (324 мг однократно), биктегравир (Образование хелатных форм с поливалентными катионами)	Биктегравир (одновременное применение, натощак): AUC: ↓ 63% C_{max}: ↓ 71% Биктегравир (одновременное применение во время еды): AUC: ↔ C_{max}: ↓ 25%	Препарат Биктарви® следует принимать не менее, чем за 2 часа до приема биологически активных пищевых добавок, содержащих железо, или во время еды.
Кальция карбонат (1200 мг однократно), биктегравир (Образование хелатных форм с поливалентными катионами)	Биктегравир (одновременное применение, натощак): AUC: ↓ 33% C_{max}: ↓ 42% Биктегравир (одновременное применение во время еды) AUC: ↔ C_{max}: ↔	Препарат Биктарви® и биологически активные пищевые добавки, содержащие кальций, можно принимать одновременно, вне зависимости от приема пищи.
Сукральфат (Образование хелатных форм с поливалентными катионами)	Взаимодействие с каким-либо компонентом препарата Биктарви® не изучено. Совместное применение может привести к снижению концентраций биктегравира в плазме.	Совместное применение не рекомендуется.
АНТИДЕПРЕССАНТЫ		
Сертралин (50 мг однократно), тенофовира алафенамид[6]	Тенофовира алафенамид: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Сертралин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Взаимодействия с биктегравиром и эмтрицитабином не ожидается.	Коррекция дозы при совместном применении не требуется.
ИММУНОДЕПРЕССАНТЫ		
Циклоспорин (в/в или внутрь) (Ингибирование P-gp)	Взаимодействие с каким-либо компонентом препарата Биктарви® не изучено. Ожидается, что совместное применение с циклоспорином (в/в или внутрь) приведет к повышению концентрации как биктегравира, так и тенофовира алафенамида в плазме.	Совместное применение с циклоспорином (в/в или внутрь) не рекомендуется. При необходимости назначения комбинации препаратов рекомендуется проведение клинического и биологического мониторинга, особенно в отношении функции почек и мочевыводящих путей.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.07.2023 № 14284
(Входящий МЗ №4237529)

Лекарственный препарат (терапевтическая группа) / Возможный механизм взаимодействия	**Влияние на концентрации препарата. Среднее процентное изменение AUC, C_{max}, C_{min}**	**Рекомендации по совместному применению с препаратом Биктарви®**
ПЕРОРАЛЬНЫЕ ПРОТИВОДИАБЕТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ		
Метформин (500 мг два раза в день), биктегравир/тенофовира алафенамид/эмтрицитабин (Ингибирование OCT2/MATE1)	Метформин: AUC: ↑ 39% C_{min}: ↑ 36% C_{max}: ↔	При совместном применении у пациентов с нормальной функцией почек коррекция дозы не требуется. У пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести необходимо тщательное наблюдение при совместном применении биктегравира и метформина из-за повышенного риска развития лактатацидоза у таких пациентов. При необходимости следует выполнить коррекцию дозы метформина.
ПЕРОРАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ		
Норгестимат (0,180/0,215/0,250 мг один раз в день) / этинилэстрадиол (0,025 мг один раз в день), биктегравир[1]	Норэлгестромин: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Норгестрел: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Этинилэстрадиол: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔	Коррекция дозы при совместном применении не требуется.
Норгестимат (0,180/0,215/0,250 мг один раз в день), этинилэстрадиол (0,025 мг один раз в день), тенофовира алафенамид/ эмтрицитабин[4]		
СЕДАТИВНЫЕ/СНОТВОРНЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
Мидазолам (2 мг, сироп для приема внутрь, однократно), биктегравир/ тенофовира алафенамид/ эмтрицитабин	Мидазолам: AUC: ↔ C_{max}: ↔	Коррекция дозы при совместном применении не требуется.

1 Это исследование было выполнено с применением биктегравира 75 мг однократно.
2 Это исследование было выполнено с применением биктегравира/тенофовира алафенамида/эмтрицитабина 75/25/200 мг один раз в день.
3 Исследование, выполненное с дополнительным применением 100 мг воксилапревира для достижения экспозиции воксилапревира, ожидаемой у ВИЧ-инфицированных пациентов.
4 Это исследование было выполнено с применением эмтрицитабина/тенофовира алафенамида 200/25 мг один раз в день.
5 Антацидный препарат с максимальной активностью содержал 80 мг алюминия гидроксида, 80 мг магния гидроксида и 8 мг симетикона на 1 мл.
6 Это исследование было выполнено с применением кобицистата/тенофовира алафенамида/элвитегравира/эмтрицитабина 150/10/150/200/ мг один раз в день.

На основании результатов исследований межлекарственных взаимодействий, проведенных с применением препарата Биктарви® или компонентов препарата Биктарви®, не ожидается клинически значимых межлекарственных взаимодействий с: амлодипином, аторвастатином,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.07.2023 № 14284
(Входящий МЗ №4237529)

бупренорфином, дроспиреноном, фамцикловиром, фамотидином, флутиказоном, метадоном, налоксоном, норбупренорфином, омепразолом или розувастатином.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Пациенты с сочетанной инфекцией, обусловленной ВИЧ и вирусом гепатита В или С

Получающие антиретровирусную терапию пациенты с хроническим гепатитом В или С подвергаются повышенному риску тяжелых или потенциально приводящих к летальному исходу неблагоприятных реакций со стороны печени.

Данные относительно безопасности и эффективности препарата Биктарви® у пациентов с сочетанной инфекцией, вызванной ВИЧ-1 и вирусом гепатита С (ВГС), ограничены.

Препарат Биктарви® содержит тенофовира алафенамид, который обладает активностью против вируса гепатита В (ВГВ). Прерывание терапии препаратом Биктарви® у пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ и ВГВ, может быть связано с тяжелыми обострениями гепатита. Необходимо проводить тщательный мониторинг пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ и ВГВ, прервавших прием препарата Биктарви®, при помощи последующего как клинического, так и лабораторного наблюдения в течение хотя бы нескольких месяцев после отмены лечения.

Нарушение функции печени

Безопасность и эффективность препарата Биктарви® у пациентов со значимыми сопутствующими заболеваниями печени не установлены.

Пациенты с уже имеющейся печеночной дисфункцией, включая хронический активный гепатит, имеют повышенную частоту нарушений функции печени в процессе комбинированной антиретровирусной терапии (кАРТ) и должны находиться под наблюдением согласно общепринятой практике. В случае появления признаков обострения заболевания печени у таких пациентов необходимо рассмотреть прерывание или приостановление лечения.

Масса тела и метаболические параметры

В ходе антиретровирусной терапии может происходить увеличение массы тела, уровня липидов и концентрации глюкозы в крови. Эти изменения могут частично быть связаны с борьбой с заболеванием и стилем жизни. Что касается липидов, в некоторых случаях повышение их уровня свидетельствует об эффективности лечения, тогда как убедительные доказательства, связывающие набор массы тела с какой-либо особой схемой лечения,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.07.2023 № 14284
(Входящий МЗ №4237529)

отсутствуют. Для контроля уровня липидов и глюкозы в крови следует обращаться к рекомендациям по лечению ВИЧ. Расстройства липидного обмена необходимо лечить принятыми в клинической практике методами.

Митохондриальная дисфункция в результате внутриутробного действия

Аналоги нуклеоз(т)идов могут оказывать воздействие на митохондриальную функцию в различной степени, что наиболее ярко выражено при применении ставудина, диданозина и зидовудина. Имеются сообщения о митохондриальной дисфункции у ВИЧ-отрицательных младенцев, подвергавшихся воздействию нуклеозидных аналогов *в утробе* и/или в постнатальный период; это главным образом касается схем лечения, включающих зидовудин. К основным описанным побочным реакциям относятся гематологические заболевания (анемия, нейтропения) и метаболические расстройства (гиперлактатемия, гиперлипаземия). Эти осложнения зачастую носят временный характер. Изредка регистрируются неврологические нарушения с поздним началом (гипертония, судороги, аномальное поведение). Носят ли неврологические нарушения такого рода временный или стойкий характер в настоящее время неизвестно. Полученные данные необходимо принимать во внимание для каждого подвергавшегося *в утробе* воздействию нуклеоз(т)идных аналогов ребенка, у которого обнаруживаются серьезные клинические проявления неизвестной этиологии, особенно неврологического характера. Полученные данные не затрагивают действующие национальные рекомендации по использованию антиретровирусной терапии у беременных женщин для предупреждения вертикальной передачи ВИЧ.

Синдром восстановления иммунитета

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом во время назначения комбинированной антиретровирусной терапии (кАРТ) может возникать воспалительная реакция на бессимптомные или остаточные условно-патогенные микроорганизмы и вызывать тяжелые клинические состояния или обострение симптомов. Обычно такие реакции наблюдаются в течение первых нескольких недель или месяцев после начала кАРТ. Соответствующие примеры включают цитомегаловирусный ретинит, генерализованные и/или очаговые микобактериальные инфекции и вызванную *Pneumocystis jirovecii* пневмонию. Любые воспалительные симптомы нужно оценивать и назначать лечение при необходимости.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.07.2023 № 14284
(Входящий МЗ №4237529)

Также сообщалось о случаях аутоиммунных нарушений (таких как болезнь Грейвса и аутоимунный гепатит) на фоне восстановления иммунитета, однако отмеченное время начала заболевания сильно отличалось, и эти случаи могли возникать через много месяцев после начала лечения.

Оппортунистические инфекции

Пациентов следует предупредить, что препарат Биктарви® или любая другая антиретровирусная терапия не излечивает ВИЧ-инфекцию и что у них могут продолжаться развиваться оппортунистические инфекции и прочие осложнения ВИЧ-инфекции, поэтому они должны оставаться под тщательным клиническим наблюдением врачей, имеющих опыт лечения пациентов с сопутствующими ВИЧ заболеваниями.

Остеонекроз

Хотя этиология заболевания считается многофакторной (включая применение кортикостероидов, употребление алкоголя, выраженную иммуносупрессию, повышенный индекс массы тела), сообщалось о случаях развития остеонекроза, особенно у пациентов с прогрессирующей стадией ВИЧ и/или при долговременном применении кАРТ. Пациентам необходимо порекомендовать обратиться за медицинской помощью, если они почувствуют боль и ломоту в суставах, скованность в суставах или затруднения при движении.

Нефротоксичность

Сообщалось о постмаркетинговых случаях нарушения функции почек, включая острую почечную недостаточность и проксимальную почечную тубулопатию, при применении препаратов, содержащих тенофовира алафенамид. Нельзя исключать потенциальный риск развития нефротоксичности в результате длительного воздействия низких уровней тенофовира при применении тенофовира алафенамида.

Рекомендуется проводить оценку функции почек у всех пациентов перед началом или в момент начала терапии препаратом Биктарви®, а также проводить ее мониторинг у всех пациентов по мере клинической необходимости. При развитии клинически значимого ухудшения почечной функции или при появлении признаков проксимальной почечной тубулопатии следует рассмотреть возможность прекращения применения препарата Биктарви®.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.07.2023 № 14284
(Входящий МЗ №4237529)

Взрослые пациенты с терминальной стадией почечной недостаточности, находящиеся на постоянном гемодиализе

В основном, следует избегать применения препарата Биктарви® в данной популяции, хотя он может применяться у взрослых пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности (расчетный КК < 15 мл/мин), находящихся на постоянном гемодиализе, если предполагаемая польза превосходит потенциальный риск (см. раздел «Способ применения и дозы»). В исследовании эмтрицитабина + тенофовира алафенамида в сочетании с элвитегравиром + кобицистатом (в виде таблетки с фиксированной дозировкой) у инфицированных ВИЧ-1 взрослых пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности (расчетный КК < 15 мл/мин), находящихся на постоянном гемодиализе, эффективность сохранялась на протяжении 96 недель, при этом экспозиция эмтрицитабина была значительно выше, чем у пациентов с нормальной функцией почек. Эффективность также сохранялась в ходе продолжения этого исследования, в котором 10 пациентов были переведены на препарат Биктарви® на 48 недель. Несмотря на то, что дополнительных нежелательных реакций не было обнаружено, значение повышения экспозиции эмтрицитабина остается неясным (см. разделы «Фармакокинетика» и «Побочное действие»).

Назначение совместно с другими лекарственными препаратами

Препарат Биктарви® не следует применять натощак одновременно с антацидными препаратами, содержащими магний или алюминий, или с биологически активными пищевыми добавками, в состав которых входит железо. Препарат Биктарви® следует принимать не менее, чем за 2 часа до или во время еды через 2 часа после приема антацидных препаратов, содержащих магний и/или алюминий. Препарат Биктарви® следует принимать не менее, чем за 2 часа до приема биологически активных пищевых добавок, содержащих железо, или во время еды (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Некоторые лекарственные препараты не рекомендуется применять одновременно с препаратом Биктарви®: атазанавир, карбамазепин, циклоспорин (для внутривенного применения или приема внутрь), окскарбазепин, фенобарбитал, фенитоин, рифабутин, рифапентин, сукральфат.

Препарат Биктарви® не следует назначать одновременно с другими антиретровирусными препаратами.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.07.2023 № 14284
(Входящий МЗ №4237529)

Дети

Сообщалось о снижении МПК (≥ 4 %) позвоночника и всего тела без включения костей черепа у пациентов в возрасте между 6 и < 12 годами, получавших препараты, содержащие тенофовира алафенамид, в течение 48 недель (см. раздел «Побочное действие»). Долгосрочные эффекты изменений МПК на растущую кость, включая риск переломов, не ясны. Рекомендуется мультидисциплинарный подход для принятия решения о соответствующем мониторинге во время лечения.

Вспомогательные вещества

Препарат Биктарви® содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия в таблетке, т.е. практически не содержит натрия.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ

Препарат Биктарви® может оказывать незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами. Пациентов следует проинформировать о возможном возникновении головокружения на фоне применения компонентов препарата Биктарви® (см. раздел «Побочное действие»).

ФОРМА ВЫПУСКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг + 25 мг + 200 мг.

По 30 таблеток во флакон белого цвета, вместимостью 100 мл из полиэтилена высокой плотности (ПЭВП), запаянный алюминиевой фольгой, укупоренный полипропиленовой крышкой с системой защиты от вскрытия детьми.

Внутрь флакона помещают контейнер или саше с поглотителем влаги (силикагель) 3 грамма.

Свободное пространство во флаконе заполняют ватой из полиэстера.

По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в пачке картонной.

При вторичной упаковке препарата на ОАО «Фармстандарт-Лексредства»:

По 30 таблеток во флакон белого цвета, вместимостью 100 мл из полиэтилена высокой плотности (ПЭВП), запаянный алюминиевой фольгой, укупоренный полипропиленовой крышкой с системой защиты от вскрытия детьми.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.07.2023 № 14284
(Входящий МЗ №4237529)

Внутрь флакона помещают контейнер или саше с поглотителем влаги (силикагель) 3 грамма.

Свободное пространство во флаконе заполняют ватой из полиэстера.

По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в пачке из картона с контролем первого вскрытия.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

При температуре не выше 30 °С.

Хранить в местах, недоступных для детей.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускают по рецепту.

ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Гилеад Сайенсиз Интернешнл Лтд., Великобритания

Gilead Sciences International Ltd, UK

Flowers Building, Granta Park, Great Abington, Cambridge, CB21 6GT, UK

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Производство готовой лекарственной формы:

Гилеад Сайенсиз Айелэнд ЮСи, Ирландия / Gilead Sciences Ireland UC, Ireland

IDA Business and Technology Park, Carrigtohill, Co. Cork, Ireland

Роттендорф Фарма ГмбХ, Германия / Rottendorf Pharma GmbH, Germany

Ostenfelder Straße 51-61 59320 Ennigerloh, Germany

Первичная упаковка:

Гилеад Сайенсиз Айелэнд ЮСи, Ирландия / Gilead Sciences Ireland UC, Ireland

IDA Business and Technology Park, Carrigtohill, Co. Cork, Ireland

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.07.2023 № 14284
(Входящий МЗ №4237529)

Роттендорф Фарма ГмбХ, Германия / Rottendorf Pharma GmbH, Germany

Am Fleigendahl 3 59320 Ennigerloh, Germany

Выпускающий контроль качества:

Гилеад Сайенсиз Айелэнд ЮСи, Ирландия / Gilead Sciences Ireland UC, Ireland

IDA Business and Technology Park, Carrigtohill, Co. Cork, Ireland

Получить дополнительную информацию о препарате, а также направить свои претензии и информацию о нежелательных явлениях можно по адресу:

ООО «Гилеад Сайенсиз Раша»,

Россия, 125196, г. Москва, ул. Лесная, д. 9

Тел.: +7 (495) 139 95 00

E-mail: drugsafety.russia@gilead.com

При вторичной упаковке препарата на ОАО «Фармстандарт-Лексредства»

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Производство готовой лекарственной формы:

Гилеад Сайенсиз Айелэнд ЮСи, Ирландия / Gilead Sciences Ireland UC, Ireland

IDA Business and Technology Park, Carrigtohill, Co. Cork, Ireland

Роттендорф Фарма ГмбХ, Германия / Rottendorf Pharma GmbH, Germany

Ostenfelder Straße 51-61 59320 Ennigerloh, Germany

Первичная упаковка:

Гилеад Сайенсиз Айелэнд ЮСи, Ирландия / Gilead Sciences Ireland UC, Ireland

IDA Business and Technology Park, Carrigtohill, Co. Cork, Ireland

Роттендорф Фарма ГмбХ, Германия / Rottendorf Pharma GmbH, Germany

Am Fleigendahl 3 59320 Ennigerloh, Germany

Вторичная упаковка, выпускающий контроль качества и организация, принимающая претензии потребителей:

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.07.2023 № 14284
(Входящий МЗ №4237529)

ОАО «Фармстандарт-Лексредства», Россия,

Курская обл., г. Курск,

ул. 2-я Агрегатная, д. 1а/18,

тел./факс: (4712) 34-03-13,

www.pharmstd.ru

Старший специалист отдела по регистрации ЛС Соловьёва А. Л.

ООО «Гилеад Сайенсиз Раша»