ЛП-№(006098)-(РГ-RU) от 20.02.2025

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.02.2025 № 3842
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Биктарви, 50 мг + 25 мг + 200 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: биктегравир + тенофовира алафенамид + эмтрицитабин.

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 50 мг биктегравира (в виде биктегравира натрия), 25 мг тенофовира алафенамида (в виде тенофовира алафенамида фумарата) и 200 мг эмтрицитабина.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

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

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Лечение ВИЧ-1 (вирус иммунодефицита человека 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 (см. раздел 5.1.).

4.2. Режим дозирования и способ применения

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

Режим дозирования

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 независимо от приема пищи.

Пропуск 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.02.2025 № 3842
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

пропущен более чем на 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 4.8. и 5.2.).

Пациенты с нарушением функции почек
Коррекция дозы препарата Биктарви у пациентов с массой тела ≥ 35 кг с расчетным клиренсом креатинина (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 4.4. и 5.2.). 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 5.2.).

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.

Пациенты с нарушением 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 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 4.4. и 5.2.). 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 в возрасте до 6 лет с массой тела менее 25 кг не установлены.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.02.2025 № 3842
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Способ применения

Для приема внутрь.
Биктарви можно принимать независимо от приема пищи (см. раздел 5.2.).

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.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к биктеграviру, тенофовира алафенамиду, эмтрицитабину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

Совместное применение с рифампицином и Зверобоем продырявленным [*Hypericum perforatum*] (см. раздел 4.5.).

Дети в возрасте до 6 лет с массой тела менее 25 кг (эффективность и безопасность не установлены у данной популяции).

Период грудного вскармливания (см. раздел 4.6.).

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).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

У пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ и ВГВ (вирус гепатита В) (см. раздел 4.4.).

У пациентов с нарушением функции печени легкой или средней степени тяжести (класс А или В по классификации Чайлд-Пью), включая хронический активный гепатит.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.02.2025 № 3842
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

У взрослых пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности с расчетным КК < 15 мл/мин, которым осуществляется постоянный гемодиализ.

Следует применять с осторожностью со следующими препаратами (см. раздел 4.5.):
- 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.

Совместное применение не рекомендуется со следующими препаратами (см. раздел 4.5.):
- 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 4.5.):
- лекарственные препараты, содержащие тенофовира алафенамид, тенофовира дизопроксил, ламивудин или адефовира дипивоксил, применяемые для лечения ВГВ (см. раздел 4.5.);
- противовирусные препараты для лечения ВИЧ-1 (см. раздел 4.5.).

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 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.02.2025 № 3842
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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, 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 нежелательным 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 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.

Также сообщалось о случаях аутоиммунных нарушений (таких как болезнь Грейвса и аутоиммунный гепатит) на фоне восстановления иммунитета, однако отмеченное время

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.02.2025 № 3842
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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.

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 4.2.). 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.02.2025 № 3842
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

48 недель. Несмотря на то, что дополнительных нежелательных реакций не было обнаружено, значение повышения экспозиции эмтрицитабина остается неясным (см. разделы 4.8. и 5.2.).

Назначение совместно с другими лекарственными препаратами или добавками

Препарат Биктарви не следует применять натощак одновременно с антацидными препаратами, препаратами для приема внутрь или биологически активными пищевыми добавками (БАД), в состав которых входит магний, алюминий или железо. Препарат Биктарви следует принимать не менее, чем за 2 часа до или во время еды через 2 часа после приема содержащих магний и/или алюминий антацидных препаратов, препаратов для приема внутрь или БАД. Препарат Биктарви следует принимать не менее, чем за 2 часа до приема БАД, содержащих железо, или во время еды в любое время (см. раздел 4.5.).

Беременным женщинам, принимающим антацидные препараты, препараты для приема внутрь или БАД, содержащие поливалентные катионы, рекомендуется коррекция режима дозирования (см. раздел 4.5.).

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.

Дети

Сообщалось о снижении минеральной плотности костей (МПК $\geq$ 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 4.8.). 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.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.02.2025 № 3842
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 4.3.). 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 1).

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 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.02.2025 № 3842
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 1 (повышение обозначено символом «↑», снижение – символом «↓», а отсутствие изменений – символом «↔»; границы отсутствия эффекта находятся в диапазоне 70% - 143%).

Таблица 1. 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		
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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.02.2025 № 3842
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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**
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}: ↔	
Лекарственные препараты для лечения ВГС		
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 18.02.2025 № 3842
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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.	
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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.02.2025 № 3842
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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**
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, БАД 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%	*Пациентам, кроме беременных женщин:* Препарат Биктарви не следует принимать одновременно с антацидными препаратами или БАД, содержащими магний и/или алюминий, из-за ожидаемого значительного снижения экспозиции биктегравира (см. раздел 4.4.). Препарат Биктарви следует принимать не менее, чем за 2 часа до или во время еды через 2 часа после приема содержащих магний и/или алюминий антацидных препаратов или БАД. *Беременным женщинам:* Препарат Биктарви следует принимать не менее, чем за 2 часа до или через 6 часов после приема содержащих магний и/или алюминий антацидных препаратов или БАД независимо от приема пищи.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.02.2025 № 3842
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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%	*Пациентам, кроме беременных женщин:* Препарат Биктарви следует принимать не менее, чем за 2 часа до приема препаратов для приема внутрь или БАД, содержащих железо, или принимать во время еды в любое время. *Беременным женщинам:* Препарат Биктарви следует принимать не менее, чем за 2 часа до или через 6 часов после приема содержащих железо препаратов для приема внутрь или БАД. Также препарат Биктарви можно принимать с содержащими железо препаратами для приема внутрь или БАД во время еды в любое время.
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}: ↔	*Пациентам, кроме беременных женщин:* Препарат Биктарви и препараты для приема внутрь или БАД, содержащие кальций, можно принимать одновременно, независимо от приема пищи. *Беременным женщинам:* Препарат Биктарви следует принимать не менее, чем за 2 часа до или через 6 часов после приема содержащих кальций препаратов для приема внутрь или БАД. Также препарат Биктарви можно принимать с содержащими кальций препаратами для приема внутрь или БАД во время еды в любое время.
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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.02.2025 № 3842
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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**
АНТИДЕПРЕССАНТЫ		
Сертралин (50 мг однократно), тенофовира алафенамид[6]	Тенофовира алафенамид: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Сертралин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Взаимодействия с биктегравиром и эмтрицитабином не ожидаются.	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.
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]		

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.02.2025 № 3842
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Большой объем данных о беременных женщинах (более 1000 исходов беременности) свидетельствует об отсутствии пороков развития и фето- и неонатальной токсичности при применении тенофовира алафенамида и эмтрицитабина. Средний объем данных о применении биктегравира у беременных женщин (300-1000 исходов беременности) свидетельствует об отсутствии пороков развития и фето- и неонатальной токсичности.

В исследованиях на животных не было выявлено прямых или косвенных вредных эффектов эмтрицитабина в отношении фертильности, беременности, развития плода, родов и 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 (см. раздел 5.3.).

В клиническом исследовании у беременных женщин, получавших препарат Биктарви, экспозиции биктегравира, эмтрицитабина и тенофовира алафенамида были ниже во время беременности (см. раздел 5.2.).

Таким образом, препарат Биктарви можно применять во время беременности, когда ожидаемая польза превышает потенциальный риск для плода. Следует тщательно контролировать вирусную нагрузку в соответствии с действующими клиническими руководствами.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.02.2025 № 3842
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Лактация

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.

Фертильность

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.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с 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 4.8.).

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля 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%).

Табличное резюме нежелательных реакций

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.02.2025 № 3842
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Таблица 2: Табличный список нежелательных реакций[1]

Частота	**Нежелательная реакция**
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	
Нечасто:	анемия[2]
Психические нарушения	
Часто:	депрессия, необычные сновидения
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
Желудочно-кишечные нарушения	
Часто:	диарея, тошнота
Нечасто:	рвота, боль в животе, диспепсия, метеоризм
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	
Нечасто:	гипербилирубинемия
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
Нечасто:	ангионевротический отек[3,4], сыпь, зуд, крапивница[4]
Редко:	синдром Стивенса-Джонсона[5]
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	
Нечасто:	артралгия
Общие нарушения и реакции в месте введения	
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 выявлена 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 4.4.).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.02.2025 № 3842
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 4.4.).

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 4.4.).

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 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.

Прочие особые популяции

Пациенты с коинфекцией ВИЧ/ВГВ
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 5.1.).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.02.2025 № 3842
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 4.4. и 5.2.).

Беременность
Препарат Биктарви оценивали в клиническом исследовании у 33 ВИЧ-1-инфицированных взрослых беременных женщин с вирусологической супрессией (РНК ВИЧ-1 < 50 копий/мл), которые принимали препарат Биктарви в дозе 50 мг + 25 мг + 200 мг один раз в день, начиная со второго или третьего триместра беременности и включая послеродовой период. Отсутствовали различия в профиле безопасности по сравнению с применением препарата Биктарви у ВИЧ-1-инфицированных взрослых.

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 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 4.4.).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.02.2025 № 3842
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Российская Федерация
Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения РФ
Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1
Телефон: +7 800 550 99 03
Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru
www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

В случае передозировки пациент должен находиться под наблюдением на предмет появления признаков токсичности (см. раздел 4.8.). 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.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противовирусные средства системного действия; противовирусные средства прямого действия; противовирусные средства для лечения ВИЧ-инфекции, комбинации.
Код АТХ: J05AR20.

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 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 ВГВ.

Тенофовира алафенамид является нуклеотидным ингибитором обратной транскриптазы (НтИОТ), представленный фосфонамидатом, который является пролекарством

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.02.2025 № 3842
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.02.2025 № 3842
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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.

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.

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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.02.2025 № 3842
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

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.

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%).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.02.2025 № 3842
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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%.

Биотрансформация

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 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'-O-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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.02.2025 № 3842
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Элиминация

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. 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 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 продолжения исследования Фазы 3b, более низкая концентрация ($C_{through}$) биктегравира наблюдалась у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, принимавших препарат Биктарви,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.02.2025 № 3842
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 4.8.).

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.

Беременность
Экспозиции биктегравира, тенофовира алафенамида и эмтрицитабина в плазме были ниже во время беременности по сравнению с послеродовым периодом. При этом экспозиции в послеродовом периоде были в целом выше, чем у не беременных взрослых (Таблица 3). Экспозиции были примерно одинаковыми во втором и третьем триместрах беременности. Также экспозиции были примерно одинаковыми в послеродовом периоде в промежутке между 6 и 12 неделями. На основании оценки зависимости экспозиция–ответ для биктегравира, тенофовира алафенамида и эмтрицитабина изменения экспозиций во время беременности не были оценены как клинически значимые. Однако беременным женщинам, принимающим препараты для приема внутрь или БАД, содержащие поливалентные катионы, рекомендуется коррекция режима дозирования (см. раздел 4.5.).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.02.2025 № 3842
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Таблица 3. Фармакокинетические параметры биктегравира, тенофовира алафенамида и эмтрицитабина в равновесном состоянии у ВИЧ-инфицированных беременных женщин с вирусологической супрессией: данные в третьем триместре беременности и на 12 неделе после родов в сравнении с ранее полученными данными у ВИЧ-инфицированных не беременных взрослых пациентов

Параметр Среднее (%КВ)	Третий триместр (N=30)	Неделя 12 после родов (N=32)	ВИЧ-инфицированные не беременные взрослые пациенты
Биктегравир			
C_{max} (мкг/мл)	5,37 (25,9)	11,0 (24,9)	6,15 (22,9)[b]
AUC_{tau} (мг•ч/мл)	60,2 (29,1)	148 (28,5)	102 (26,9)[b]
Несвязанная AUC_{tau}[a] (мг•ч/мл)	0,219 (33,9)	0,374 (32,2)	н/д
C_{trough} (мкг/мл)	1,07 (41,7)	3,64 (34,1)	2,61 (35,2)[b]
Эмтрицитабин			
C_{max} (мкг/мл)	2,59 (26,5)	3,36 (26,9)	2,13 (34,7)[c]
AUC_{tau} (мг•ч/мл)	10,4 (20,3)	15,3 (21,9)	12,3 (29,2)[c]
C_{trough} (мкг/мл)	0,05 (27,2)	0,08 (33,7)	0,096 (37,4)[c]
Тенофовира алафенамид			
C_{max} (мкг/мл)	0,27 (42,1)	0,49 (52,5)	0,121 (15,4)[d]
AUC_{tau} (мг•ч/мл)	0,21 (45,0)	0,30 (31,8)	0,142 (17,3)[d]
Несвязанная AUC_{tau}[a] (мг•ч/мл)	0,016 (28.4)	0,017 (23.4)	н/д

КВ – коэффициент вариации; н/д – не доступно

a Рассчитано путем коррекции индивидуальных значений AUC_{tau} на процент несвязанной фракции.

b На основании популяционного фармакокинетического анализа в 4 клинических исследованиях, N = 1193.

c На основании интенсивного фармакокинетического анализа в 4 клинических исследованиях, N = 77.

d На основании популяционного фармакокинетического анализа в 2 клинических исследованиях, N = 486.

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 4.

Таблица 4. 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]

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.02.2025 № 3842
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

	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
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)[c]	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 фармакокинетических экспозиций тенофовира
c n = 24
d n = 22
e n = 23
f n = 75
g n = 74
h n = 841

5.3. Данные доклинической безопасности

При проведении стандартных анализов на генотоксичность биктегравир не проявлял признаков мутагенности или кластогенности.

Биктегравир не показал признаков канцерогенности ни в 6-месячном исследовании на трансгенных мышах rasH2 в дозах до 100 мг/кг/сут у самцов и 300 мг/кг/сут у самок, что соответствует экспозициям, превышающим приблизительно в 15 и 23 раза (для самцов и самок соответственно) экспозиции у человека при применении в рекомендуемой дозе, ни в двухлетнем исследовании на крысах (в дозах до 300 мг/кг/сут, что соответствует экспозициями, превышающим приблизительно в 31 раз экспозиции у человека).

Исследования токсичности биктегравира на обезьянах показали, что печень является основным органом-мишенью. Гепатобилиарная токсичность была описана в 39-недельном исследовании для дозировки 1000 мг/кг/сут, что соответствует экспозиции, превышающей примерно в 16 раз экспозицию у человека при применении в рекомендуемой дозе. Изменения оказались частично обратимыми после 4-недельного периода восстановления.

В исследованиях биктегравира на животных не было выявлено признаков тератогенности или влияния на репродуктивную функцию. У потомков от самок крыс и кроликов, получавших биктегравир во время беременности, не было отмечено значимого токсикологического воздействия в конечных точках развития.

Для эмтрицитабина в доклинических данных, полученных по результатам стандартных исследований фармакологической безопасности, токсичности при многократном введении, генотоксичности, канцерогенного потенциала и репродуктивной и

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.02.2025 № 3842
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

онтогенетической токсичности, особый вред для человека не выявлен. Эмтрицитабин обладал низким канцерогенным потенциалом у мышей и крыс.

В доклинических исследованиях тенофовира алафенамида на крысах и собаках было обнаружено, что почки и кости являются основными органами-мишенями для токсического воздействия. Токсическое воздействие на кости наблюдалось в виде снижения минеральной плотности костной ткани у крыс и собак при экспозиции тенофовира, не менее чем в 43 раза превышающей ожидаемую экспозицию при приеме препарата Биктарви. В гистиоцитах глаз собак была обнаружена минимальная инфильтрация тенофовира алафенамидом и тенофовиром при экспозициях, примерно в 14 и 43 раза соответственно превышавших ожидаемую экспозицию у человека при приеме препарата Биктарви.

При проведении стандартных анализов на генотоксичность тенофовира алафенамид не проявлял признаков мутагенности или кластогенности.

В связи с более низкой экспозицией тенофовира у крыс и мышей после приема тенофовира алафенамида по сравнению с тенофовира дизопроксилом, исследования канцерогенности и пери-постнатальные исследования у крыс проводились только с применением тенофовира дизопроксила. В стандартных исследованиях канцерогенного потенциала, репродуктивной токсичности и токсического влияния на развитие особый вред для человека не выявлен. Исследования репродуктивной токсичности на крысах и кроликах показали отсутствие воздействий на спаривание, фертильность, беременность или фетальное развитие. Однако тенофовира дизопроксил снижал индекс жизнеспособности и массу тела потомства в исследованиях токсичности в пери- и постнатальный периоды в дозах, токсичных для самки.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

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,
Краситель железа оксид черный.

6.2. Несовместимость

Не применимо.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.02.2025 № 3842
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

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.
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.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Великобритания
Гилеад Сайенсиз Интернешнл Лтд. / Gilead Sciences International Ltd.
Flowers Building, Granta Park, Great Abington, Cambridge, CB21 6GT, United Kingdom

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация
ООО «Гилеад Сайенсиз Раша»
125196, г. Москва, ул. Лесная, дом 9
Тел.: +7 (495) 139 95 00
Адрес электронной почты: drugsafety.russia@gilead.com

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.02.2025 № 3842
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

При вторичной упаковке препарата на ОАО «Фармстандарт-Лексредства»

Российская Федерация
Открытое акционерное общество «Фармстандарт-Лексредства»
(ОАО «Фармстандарт-Лексредства»)
Курская обл., г. Курск, ул. 2-я Агрегатная, д. 1а/18
Тел./факс: +7 (4712) 34-03-13
Адрес электронной почты: leksredstva@pharmstd.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(006098)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ

Дата первой регистрации: 02.07.2024

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Биктарви доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» http://eec.eaeunion.org/.