

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®
Рифабутин (300 мг один раз в день), биктегравир ¹ (Индукция 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 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 CYP3A, UGT1A1 и P-gp)	Биктегравир: AUC: ↑ 306% C_{max} : ↔	Совместное применение не рекомендуется.
Атазанавир (400 мг один раз в день), биктегравир ¹ (Ингибирование CYP3A, UGT1A1)	Биктегравир: AUC: ↑ 315% C_{max} : ↔	

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} : ↔	Коррекции дозы при совместном применении не требуется.
Велпатасвир/ воксилапревир софосбувир (100/100/400 + 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} : ↔	Коррекции дозы при совместном применении не требуется.

Противогрибковые средства

Вориконазол (300 мг два раза в день), биктегравир ¹ (Ингибирование CYP3A)	Биктегравир: AUC: ↑ 61% C_{max} : ↔	Коррекции 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.	

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 (Подавление P-gp)	Взаимодействие не изучено. Совместное применение с азитромицином или кларитромицином может привести к повышению концентрации биктегавира в плазме.	Следует соблюдать осторожность из-за потенциального влияния этих препаратов на биктегавир, входящий в состав препарата Биктарви®.
ПРОТИВОСУДОРОЖНЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
Карбамазепин (титруемый с 100 мг до 300 мг два раза в день), тенофовира алафенамид/эмтрицитабин ⁴ (Индукция CYP3A, UGT1A1 и P-gp)	Тенофовира алафенамид: AUC: ↓ 54% C_{max} : ↓ 57% Взаимодействие с биктегавиром не изучено. Совместное применение карбамазепина может привести к снижению концентраций биктегавира в плазме.	Совместное применение не рекомендуется.
Оскарбазепин Фенобарбитал Фенитоин (Индукция CYP3A, UGT1A1 и P-gp)	Взаимодействие с каким-либо компонентом препарата Биктарви® не изучено. Совместное применение с оскарбазепином, фенобарбиталом или фенитоином может привести к снижению концентраций биктегавира 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), биктегавир (Образование хелатных форм с поливалентными катионами)	Биктегавир (прием антацидной суспензии за 2 часа, натощак): AUC: ↓ 52% C_{max} : ↓ 58% Биктегавир (прием антацидной суспензии через 2 часа, натощак): AUC: ↔ C_{max} : ↔ Биктегавир (одновременное применение, натощак): AUC: ↓ 79% C_{max} : ↓ 80% Биктегавир (одновременное применение во время еды): AUC: ↓ 47% C_{max} : ↓ 49%	Препарат Биктарви® не следует принимать одновременно с пищевыми добавками или лекарственными средствами, содержащими магний и/или алюминий, из-за ожидаемого значительного снижения экспозиции биктегавира (см. раздел «Особые указания»).
Железа фумарат (324 мг однократно), биктегавир (Образование хелатных форм с поливалентными катионами)	Биктегавир (одновременное применение, натощак): AUC: ↓ 63% C_{max} : ↓ 71% Биктегавир (одновременное применение во время еды): AUC: ↔ C_{max} : ↓ 25%	Препарат Биктарви® следует принимать не менее, чем за 2 часа до приема пищевых добавок или лекарственных средств, содержащих железо, или во время еды.
Кальция карбонат (1200 мг однократно), биктегавир (Образование хелатных форм с поливалентными катионами)	Биктегавир (одновременное применение, натощак): AUC: ↓ 33% C_{max} : ↓ 42% Биктегавир (одновременное применение во время еды): AUC: ↔ C_{max} : ↔	Препарат Биктарви® и пищевые добавки или лекарственные средства, 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 биктегавира 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 биктегавиром и эмтрицитабинном не ожидается.	Коррекции 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 биктегавира, 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.

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 OGT2/MATE1)	Метформин: AUC: ↑ 39% C_{min} : ↑ 36% C_{max} : ↔	При совместном применении у пациентов с нормальной функцией почек коррекции дозы не требуется. У больных с нарушением функции почек средней степени тяжести необходимо тщательное наблюдение при совместном применении биктегравира и метформина из-за повышенного риска развития лактацидоза 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	Норэргестромин: AUC: ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔ Норгестрел: AUC: ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔	Коррекции 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	Этинилэстрадиол: AUC: ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔	
СЕДАТИВНЫЕ/СНОТВОРНЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
Мидазолам (2 мг, сироп для приема внутрь, однократно), биктегравир/ тенофовира алафенамид/эмтрицитабин	Мидазолам: AUC: ↔ C_{max} : ↔	Коррекции дозы при совместном применении не требуется.
Мидазолам (2 мг, сироп для приема внутрь, однократно), биктегравир/ тенофовира алафенамид/эмтрицитабин	Мидазолам: AUC: ↔ C_{max} : ↔	Коррекции 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 кобистата/тенофовира алафенамида/эливитегравира/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 было выявлено и не ожидалось никаких клинически значимых межлекарственных взаимодействий между компонентами препарата Биктарви® и следующими лекарственными препаратами: амлодипином, аторвастатином, бупренорфином, дроспиреноном, фамцикловиrom, фамотидином, флутиказоном, метадоном, налоксоном, норбупренорфином, омепразолом или розувастатином.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Несмотря на то, что доказано, что эффективное подавление вируса с помощью антиретровирусной терапии значительно снижает риск его передачи половым путем, остаточный риск исключить нельзя. Необходимо принимать предосторожности для предупреждения передачи согласно местным рекомендациям.

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® для пациентов с серьезной исходной патологией печени не доказаны.

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 веса 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 побочным реакциям относятся гематологические заболевания (анемия, нейтропения) и метаболические расстройства (гиперлактатемия, гиперлипидемия). 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.

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

Опportunистические инфекции

У пациентов, получающих препарат Биктарви® или любую другую антиретровирусную терапию, могут продолжать развиваться опportunистические 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 длительном 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

Нельзя исключать потенциальный риск развития нефротоксичности в результате длительного воздействия низких уровней тенофовира при применении тенофовира алафенамида.

Назначение совместно с другими лекарственными препаратами

Препарат Биктарви® не следует применять натошак одновременно с антацидными препаратами, содержащими магний или алюминий, или с пищевыми добавками или лекарственными средствами, 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 пищевых добавок или лекарственных средств, 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.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, 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.

Внутри 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.

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.

Свободное пространство во флаконе заполняют ватой из полиэстера. Внутрь флакона помещают контейнер или саше с поглотителем влаги (Silicagel) 3 грамма.

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

2 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

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, 115114, город Москва, ул. Летниковская, дом 2, строение 1
Тел.: +7 (495) 641 18 04
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

Выпускающий контроль качества:
Гилеад Сайенсиз Айелэнд ЮСи, Ирландия
Gilead Sciences Ireland UC, Ireland
IDA Business and Technology Park, Carrigtohill, Co. Cork, Ireland

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

ОАО «Фармстандарт-Лексредства»

Курская обл., г. Курск,
ул. 2-я Агрегатная, д. 1а/18,
тел./факс: (4712) 34-03-13,
www.pharmstd.ru



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

Фармакодинамика

Механизм действия

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'-дезоксцитидина. 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 фосфонамидом, 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 дизопроксила фумарат, при концентрации тенофовира в мононуклеарных клетках периферической крови (МКПК) (включая лимфоциты и другие клетки-мишени для ВИЧ) и в макрофагах. 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 вирусов 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 лимфоцитах. Значения 50% эффективной концентрации ($ЭК_{50}$) биктегравира находились в диапазоне от < 0,05 до 6,6 нмоль. Скорректированная по белку 95% эффективная концентрация ($ЭК_{95}$) биктегравира составила 361 нмоль (0,162 мкг/мл) в отношении дикого типа ВИЧ-1. Биктегравир показал противовирусную активность в отношении групп ВИЧ-1 (M, N, O), в том числе субтипы A, B, C, D, E, F и G ($ЭК_{50}$ от < 0,05 до 1,71 нмоль), и активность против ВИЧ-2 ($ЭК_{50}$ = 1,1 нмоль).

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 мкмоль. 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 мкмоль) и активность в отношении ВИЧ-2 ($ЭК_{50}$ от 0,007 до 1,5 мкмоль).

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 лимфоцитах. Значения $ЭК_{50}$ тенофовира алафенамида находились в диапазоне от 2,0 до 14,7 нмоль. 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 ($ЭК_{50}$ в диапазоне от 0,10 до 12,0 нмоль) и активность в отношении ВИЧ-2 ($ЭК_{50}$ в диапазоне от 0,91 до 2,63 нмоль).

Резистентность*In vitro*

В культурах клеток были выделены штаммы ВИЧ-1 со сниженной чувствительностью к биктегравирu. В одном из выделенных штаммов обнаружены замены M50I и R263K с сокращением чувствительности к биктегравирu 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 биктегравирu 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, тенофови-

ру и ламивудину. В *in vitro* исследованиях отбора лекарственной резистентности к тенофовира алафенамиду развития резистентности высокого уровня при продленном культивировании обнаружено не было. Среди пациентов исследования Фазы 3, ранее не получавших лечения, и пациентов с вирусологической супрессией исследования фазы 3, получавших препарат Биктарви®, не было обнаружено ВИЧ-1 с возникшими на фоне лечения генотипическими или фенотипическими заменами, приводящими к резистентности к биктегравиру, эмтрицитабину или тенофовира алафенамиду в популяции окончательного анализа на резистентность ($n=10$ с уровнем РНК ВИЧ-1 ≥ 200 копий/мл на момент подтвержденной вирусологической неудачи, неделя 48, неделя 96 (исследование ранее не получавших лечения) или на момент преждевременного прекращения приема препарата). На момент включения в исследование у одного ранее не получавшего лечения пациента имелись мутации резистентности ингибитора интегразы с мутацией Q148H + G140S и уровень РНК ВИЧ-1 был < 50 копий/мл с 4-ой по 96-ую неделю. Дополнительно, 6 пациентов имели мутацию резистентности ингибитора интегразы с мутацией T97A; у всех уровень РНК ВИЧ-1 был < 50 копий/мл на последнем визите – на 96-ой неделе.

Перекрестная резистентность

Чувствительность к биктегравиру оценивали на 64 резистентных к ингибиторам интегразы (ИИ) 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 ингибитора интегразы характеризовались сокращением чувствительности к биктегравиру в $\leq 2,5$ 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 нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ)-резистентных, 3 ННИОТ-резистентных и 4 ингибиторы протеазы (ИП)-резистентных 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, с сохранением чувствительности 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 В/Ф/ТАФ (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 В/Ф/ТАФ с пищей с умеренным (~600 ккал, 27% жира) или высоким (~800 ккал, 50% жира) содержанием жира приводил к повышению AUC биктегравира (24%). Умеренные изменения не считаются клинически значимыми, и препарат В/Ф/ТАФ может приниматься, как натощак, так и во время еды.

На фоне многократного приема внутрь препарата В/Ф/ТАФ натощак или во время еды у ВИЧ-1 инфицированных взрослых средние (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 препарата В/Ф/ТАФ внутрь 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 В/Ф/ТАФ может приниматься, как натощак, так и во время еды.

На фоне многократного приема внутрь препарата В/Ф/ТАФ 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 В/Ф/ТАФ 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 В/Ф/ТАФ может приниматься, как натощак, так и во время еды.

На фоне многократного приема внутрь препарата В/Ф/ТАФ натощак или во время еды у ВИЧ-1 инфицированных взрослых средние (коэффициент вариации, 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 была ~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 0,01–25 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 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. Биотрансформация эмтрицитабина включа-

ет 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, составлял 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 лимфоцитах и других клетках-мишенях ВИЧ) и макрофагах; а также с помощью карбоксилэстеразы-1 в гепатоцитах. *In vivo*, тенофовира алафенамид гидролизирован 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 в МКПК в 4 раза выше и в плазме на 90% ниже, чем прием внутрь 300 мг тенофовира дизопроксила фумарата.

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 составлял приблизительно 10 часов.

Тенофовира алафенамид выводится из организма после его биотрансформации в тенофовир. 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

Клинически значимой разницы в фармакокинетических параметрах биктегравира, тенофовира алафенамида и тенофовира между здоровыми лицами и больными с тяжелой почечной недостаточностью (расчетный КК < 30 мл/мин) выявлено не было. На сегодняшний день отсутствуют данные относительно фармакокинетики биктегравира и тенофовира алафенамида у пациентов с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин. 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).

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с печеночной недостаточностью средней степени тяжести клинически значимые изменения фармакокинетики биктегравира отсутствовали. У больных 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 и тяжелой степени не было выявлено клинически значимых изменений фармакокинетики тенофовира алафенамида.

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.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Лечение ВИЧ-1 инфекции у взрослых 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.
- Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлена 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).
- Почечная недостаточность тяжелой степени тяжести (КК<30 мл/мин) (имеются ограниченные данные об использовании препарата Биктарви® у данной популяции).
- Совместное применение со следующими лекарственными препаратами (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»):
 - рифампицин и зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*).

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

- У пациентов с нарушением функции печени, в том числе – хроническим активным гепатитом.
- Следует применять с осторожностью со следующими препаратами (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»):
 - Другие лекарственные препараты, ингибирующие Р-гликопротеин (P-gp) и/или белок резистентности рака молочной железы (BCRP): верапамил, дронедазон, глекапревир/пибрентавир;
 - 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 «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»):
 - Препараты потенциально ингибирующие как CYP3A, так и UGT1A1: атазанавир;
 - Антимикобактериальные препараты: рифабутин, рифапентин;
 - Противосудорожные препараты: карбамазепин, окскарбазепин, фенобарбитал, фенитоин;
 - Сукральфат;

- Иммунодепрессанты: циклоспорин (для внутривенного применения или приема внутрь);
- Противовирусные препараты для лечения ВИЧ-1 (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- 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 пищевые добавки или лекарственные средства, применяемые натошак;
- Лекарственные препараты, содержащие тенофовира алафенамид, тенофовира дизопроксил, ламивудин или адефовира дипивоксил, применяемые для лечения инфекции ВГВ (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 постнатального развития. В исследованиях на животных с раздельным применением биктегравира и тенофовира алафенамида не было обнаружено признаков вредного воздействия препаратов на параметры фертильности, беременности или развития плода.

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

Период грудного вскармливания

Сведения о том, выделяются ли, биктегравир или тенофовира алафенамид в человеческое молоко, отсутствуют. Эмтрицитабин выделяется в грудное молоко. В исследованиях на животных было продемонстрировано, что биктегравир определяли 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 вертикальной передачи ВИЧ младенцу ВИЧ-инфицированным женщинам не рекомендуется осуществлять грудное вскармливание ни при каких обстоятельствах.

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® – 1 таблетка в сутки (для приема внутрь) во время еды или натошак. Таблетки не рекомендуется разжевывать, измельчать или разламывать.

Если пропуск приема дозы препарата Биктарви® составляет 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® 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.

Пациенты пожилого возраста

Данные относительно применения препарата Биктарви® у пациентов в возрасте старше 65 лет ограничены. Коррекция дозы препарата Биктарви® у пациентов пожилого возраста не требуется (см. раздел «Фармакокинетика»).

Нарушение функции почек

Коррекции дозы препарата Биктарви® у пациентов с расчетным клиренсом креатинина (КК) ≥ 30 мл/мин не требуется.

Прием препарата Биктарви® не следует начинать пациентам с расчетным КК < 30 мл/мин, поскольку имеющиеся данные относительно применения препарата Биктарви® в данной популяции ограничены (см. раздел «Фармакокинетика»).

Нарушение функции печени

Никакой коррекции 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 (класса С по шкале Чайльд-Пью) не исследовано, поэтому прием препарата Биктарви® пациентам с тяжелой степенью печеночной недостаточности противопоказан (см. разделы «Фармакокинетика» и «Особые указания»).

Дети

Безопасность и эффективность препарата Биктарви® у пациентов в возрасте младше 18 лет не доказаны. Данные отсутствуют.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Сводные данные по профилю безопасности

Оценка нежелательных реакций основана на данных по безопасности на протяжении всех исследований Фаз 2 и 3 и в пострегистрационном периоде с применением препарата Биктарви®. Наиболее часто регистрируемыми нежелательными реакциями в клинических исследованиях на протяжении 48 недель были головная боль (5%), диарея (5%) и тошнота (4%).

Сводная таблица нежелательных реакций

Нежелательные реакции в Таблице 1 перечислены согласно классу систем органов и частоте встречаемости. Категории частоты определены следующим образом: часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$) и нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$).

Таблица 1: Табличный список нежелательных реакций¹

Частота	Нежелательная реакция
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	
Нечасто:	анемия ²
<i>Нарушения психики</i>	
Часто	депрессия, необычные сновидения
Нечасто:	суицидальное поведение, тревога, нарушения сна
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	
Часто	головокружение, головная боль
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>	
Часто	диарея, тошнота
Нечасто:	рвота, боль в области живота, диспепсия, метеоризм
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	
Нечасто:	гипербилирубинемия
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки</i>	
Нечасто:	ангионевротический отек ^{3,4} , сыпь, зуд, крапивница ⁴
<i>Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани</i>	
Нечасто:	артралгия
<i>Общие расстройства и нарушения в месте введения препарата</i>	
Часто	усталость

¹ За исключением ангионевротического отека, анемии и крапивницы (см. примечание 2, 3 и 4), все нежелательные реакции были выявлены в клинических исследованиях с применением препарата Биктарви®. Частота возникновения определялась в клинических исследованиях Фазы 3 с применением препарата Биктарви® при участии ранее не получавших лечения пациентов в течение 96 недель.

² Эта нежелательная реакция не выявлялась в клинических исследованиях с применением препаратов, содержащих эмтрицитабин+тенофовир, но обнаруживалась в клинических исследованиях или пострегистрационных условиях 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 тенофовир.

Описание отдельных нежелательных реакций

Параметры метаболизма

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

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 аутоиммунные гепатиты); 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 креатинин в сыворотке крови за счет ингибирования канальцевой секреции креатинина без воздействия на почечную функцию клубочковой фильтрации, однако эти изменения не считаются клинически значимыми, поскольку они не отражают изменения скорости клубочковой фильтрации. Повышение уровня креатинина в сыворотке крови возникало к 4-й неделе лечения и оставалось стабильным в течение 96 недель. В двух рандомизированных, двойных слепых клинических исследованиях, медиана (Q1, Q3) уровня креатинина в сыворотке повышалась на 0,09 (0,01;0,16) мг/дл (8,0 [0,9; 14,1] мкмоль/л), 0,09 (0,03; 0,17) мг/дл, (8,0 [2,6; 15,0] мкмоль/л) и 0,11 (0,04; 0,18) мг/дл, (9,7 [3,5; 15,9] мкмоль/л) к 96 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 и мочевыводящих путей в группе пациентов, принимавших Биктарви®, на протяжении 96 недель.

Изменения уровня билирубина

В двух рандомизированных двойных слепых клинических исследованиях повышение уровня общего билирубина наблюдалось у 15% ранее не получавших лечения пациентов на фоне терапии препаратом Биктарви® в течение 96 недель. Повышение было, как правило, 1 (11%) или 2 (4%) степени ($\geq 1,0$ – $2,5$ x верхняя граница нормы [ВГН]), и не было связано с нежелательными реакциями или другими лабораторными патологическими изменениями со стороны печени. Четверо пациентов, принимавших Биктарви® (1 %), имели повышение уровня общего билирубина 3 степени, что не было учтено, как относящееся к исследованию. В клинических исследованиях не было случаев прерывания лечения из-за развития нежелательных явлений со стороны печени в группе Биктарви® до 96 недели.

Другие особые группы пациентов

Пациенты с коинфекцией гепатита В и ВИЧ

У 16 взрослых с коинфекцией ВИЧ/ВГВ, получавших препарат Биктарви® (8 ранее не получавших лечение 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»).

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 препарата 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 длительно-стью 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 эмтрици-табин или тенофовир с помощью перитонеального диализа.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Исследования взаимодействия препарата Биктарви® с другими лекарствен-ными средствами проводили только с участием взрослых людей.

Препарат Биктарви® не следует применять одновременно с лекарственны-ми препаратами, содержащими тенофовира алафенамид, тенофовира дизопроксил, ламивудин или адефовира дипивоксил, для лечения инфек-ции ВГВ.

Биктегравир

Биктегравир является под действием цитохрома CYP3A и UGT1A1. Одновременное применение биктегравира и лекарственных средств, потенциально индуцирующих как CYP3A, так и UGT1A1, таких как рифампи-цин или зверобой продырявленный, может привести к существенному снижению концентрации биктегравира в плазме, что может сопровождать-ся снижением терапевтического эффекта препарата Биктарви® и развити-ем резистентности к нему, поэтому одновременное применение этих лекарственных средств противопоказано (см. раздел «Противопоказа-ния»). Одновременное применение биктегравира с лекарственными препаратами, потенциально подавляющими как 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-гр, так и BCRP. Клиническое значение этого свойства неизвестно. В связи с этим следует с осторожно-стью применять биктегравир с препаратами, которые подавляют P-гр и/или BCRP (например, антибиотиками группы макролидов, циклоспори-ном, верапамилом, дронедавроном, глекапревиром/пибрентасвиром) (см. также приведенную ниже таблицу 2).

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 CYP *in vivo*.

Эмтрицитабин

Исследования *in vitro* и клинические исследования фармакокинетических взаимодействий между препаратами показали, что вероятность опосредо-ванных 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 эмтрици-табина и/или совместно принимаемого лекарственного препарата. Лекар-ственные препараты, снижающие функцию почек, могут увеличивать концентрации эмтрицитабина.

Тенофовира алафенамид

Тенофовира алафенамид переносится Р-гликопротеином (P-gr) и белком резистентности рака молочной железы (BCRP). Одновременное примене-ние препарата Биктарви® с лекарственными препаратами, оказывающими выраженное влияние на активность Р-гр и BCRP, может привести к измене-нию абсорбции тенофовира алафенамида. Ожидается, что лекарственные препараты, которые стимулируют активность Р-гр (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 препара-тами, которые подавляют активность Р-гр и BCRP, может привести к повыше-нию абсорбции и концентрации в плазме тенофовира алафенамида.

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

Другие взаимодействия

Взаимодействия между препаратом Биктарви® или его отдельными компо-нентами и применяемыми одновременно лекарственными препаратами представлены ниже в таблице 2 (повышение обозначено символом «↑», снижение – символом «↓», а отсутствие изменений – символом «↔»); границы отсутствия эффекта находятся в диапазоне 70%–143%).

Таблица 2: Взаимодействия между препаратом Биктарви® или его отдельными компонентами и другими лекарственными препаратами

Лекарственный препарат (терапевти-ческая группа)/ Возможный механизм взаимо-действия	Влияние на концентрации препарата. Среднее процентное изменение AUC, C _{max} , C _{min}	Рекомендации по совместному применению с препаратом Биктарви®
ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ		
Зверобой продыряв-ленный (<i>Hypericum perforatum</i>) (Индукция CYP3A, UGT1A1 и P-гр)	Взаимодействие с каким-либо компонентом препарата Биктарви® не изучено. Совместное применение может привести к снижению концентраций биктегравира и тенофови-ра алафенамида в плазме.	Совместное применение со зверобоем продырявлен-ным 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 CYP3A, UGT1A1 и P-гр)	Биктегравир: AUC: ↓ 75% C _{max} : ↓ 28% Взаимодействие с тенофо-вира 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®.