

יולי 2024

הודעה על עדכון עלונים:

Biktarvy film coated tablets

(bictegravir / emtricitabine / tenofovir alafenamide fumarate)

רופאים ורוקחים נכבדים,

חברת גילייד סיאנסז ישראל בע"מ מבקשת להודיעכם כי חל עדכון בעלון לרופא ולצרכן של התכשיר
בנדון.

ההתוויה הרשומה לתכשיר בישראל:

Biktarvy is indicated for the treatment of adults infected with human immunodeficiency virus-1 (HIV-1) without present or past evidence of viral resistance to the integrase inhibitor class, emtricitabine or tenofovir.

השינויים מסומנים בעלון המצורף כאשר הטקסט המודגש באדום הוסף לעלון ואילו הטקסט המחוקק
בקי-חוצה נגרע ממנו. הסימונים בצהוב הינם החמרות במידע הבטיחותי.
העדכונים המשמעותיים ביותר מופיעים במכתב זה, קיימים עדכונים מינוריים נוספים.

העלון לרופא נשלח לפרסום במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות:

<https://israeldrugs.health.gov.il/#!/byDrug/drugs/index.html>

כמו כן, ניתן לקבלו מודפס על ידי פנייה לבעל הרישום:

גילייד סיאנסז ישראל בע"מ, רחוב החרש 4, ת.ד. 6090, פארק העסקים הוד השרון 4524075,
ישראל.

התכשיר משווק ע"י סל"א.

בברכה,

מריה חורגין

רוקחת ממונה

גילייד סיאנסז ישראל בע"מ

4.4 Special warnings and precautions for use

....

Co-administration of other medicinal products or supplements

Biktarvy should not be co-administered simultaneously with antacids, oral medications or supplements containing magnesium/, aluminium-~~containing antacids~~ or iron ~~supplements~~ under fasted conditions. Biktarvy should be administered at least 2 hours before, or with food 2 hours after antacids, oral medications or supplements containing magnesium and/or aluminium. Biktarvy should be administered at least 2 hours before iron supplements, or taken together with food at any time (see section 4.5).

In pregnant patients, dosage adjustments are recommended for co-administration of polyvalent cation-containing antacids, oral medications or supplements (see section 4.5).

Some medicinal products are not recommended for co-administration with Biktarvy: atazanavir, carbamazepine, ciclosporin (IV or oral use), oxcarbazepine, phenobarbital, phenytoin, rifabutin, rifapentine, or sucralfate.

Biktarvy should not be co-administered with other antiretroviral medicinal products.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

...

Table 1: Interactions between Biktarvy or its individual component(s) and other medicinal products

Medicinal product by therapeutic areas/possible mechanism of interaction	Effects on medicinal product levels. Mean percent change in AUC, C _{max} , C _{min}	Recommendation concerning co-administration with Biktarvy
<i>ANTACIDS, SUPPLEMENTS AND BUFFERED MEDICINES</i>		
<p>Magnesium/aluminium-containing antacid suspension (20 mL single dose⁵), Bictegravir</p> <p>(Chelation with polyvalent cations)</p>	<p>Bictegravir (antacid suspension 2 hours prior, fasted): AUC: ↓ 52% C_{max}: ↓ 58%</p> <p>Bictegravir (antacid suspension after 2 hours, fasted): AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Bictegravir (simultaneous administration, fasted): AUC: ↓ 79% C_{max}: ↓ 80%</p> <p>Bictegravir (simultaneous administration with food): AUC: ↓ 47% C_{max}: ↓ 49%</p>	<p><i>For non-pregnant patients:</i> Biktarvy should not be taken simultaneously with <u>antacids or supplements</u> containing magnesium and/or aluminium due to the expected substantial decrease of bictegravir exposure (see section 4.4).</p> <p>Biktarvy should be administered at least 2 hours before, or with food 2 hours after antacids <u>or supplements</u> containing magnesium and/or aluminium.</p> <p><i>For pregnant patients:</i> <u>Biktarvy should be administered at least 2 hours before or 6 hours after taking antacids or supplements containing aluminium and/or magnesium without regard to food.</u></p>
<p>Ferrous fumarate (324 mg single dose), Bictegravir</p> <p>(Chelation with polyvalent cations)</p>	<p>Bictegravir (simultaneous administration, fasted): AUC: ↓ 63% C_{max}: ↓ 71%</p> <p>Bictegravir (simultaneous administration with food): AUC: ↔ C_{max}: ↓ 25%</p>	<p><i>For non-pregnant patients:</i> Biktarvy should be administered at least 2 hours before <u>oral medications or supplements containing iron-supplements</u>, or taken together with food <u>at any time.</u></p> <p><i>For pregnant patients:</i> <u>Biktarvy should be administered at least 2 hours before or 6 hours after taking oral medications or supplements containing iron. Alternatively, Biktarvy and oral medications or supplements containing iron can be taken together with food at any time.-</u></p>

Medicinal product by therapeutic areas/possible mechanism of interaction	Effects on medicinal product levels. Mean percent change in AUC, C _{max} , C _{min}	Recommendation concerning co-administration with Biktarvy
Calcium carbonate (1,200 mg single dose), Bictegravir (Chelation with polyvalent cations)	Bictegravir (simultaneous administration, fasted): AUC: ↓ 33% C _{max} : ↓ 42% Bictegravir (simultaneous administration with food): AUC: ↔ C _{max} : ↔	<u><i>For non-pregnant patients:</i></u> Biktarvy and calcium-containing oral medications or supplements can be taken together, without regard to food. <u><i>For pregnant patients:</i></u> Biktarvy should be administered at least 2 hours before or 6 hours after taking oral medications or supplements containing calcium. Alternatively, Biktarvy and oral medications or supplements containing calcium can be taken together with food at any time.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

...

Pregnancy

~~There are no or limited data (less than 300 pregnancy outcomes) from the use of bictegravir or tenofovir alafenamide in pregnant women.~~ A large amount of data on pregnant women (more than 1,000 exposed outcomes) indicate no malformative ~~or foeto~~~~or foetal~~/neonatal toxicity associated with emtricitabine ~~or tenofovir alafenamide.~~ A moderate amount of data on pregnant women (between 300-1000 pregnancy outcomes) indicate no malformative or foeto/neonatal toxicity associated with bictegravir.

Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects of emtricitabine with respect to fertility parameters, pregnancy, foetal development, parturition or postnatal development. Studies of bictegravir and tenofovir alafenamide, administered separately, in animals have shown no evidence of harmful effects on fertility parameters, pregnancy, or foetal development (see section 5.3).

In a study performed in pregnant women receiving Biktarvy, exposures of bictegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide were lower during pregnancy (see section 5.2).

~~Therefore, Biktarvy should~~may be used during pregnancy ~~only~~ if the potential benefit justifies the potential risk to the foetus. Moreover, viral load should all the more be monitored closely in accordance with established treatment guidelines.

4.8 Undesirable effects

....

Pregnancy

Biktarvy was evaluated in a clinical study of 33 HIV-1 infected virologically suppressed (HIV-1 RNA < 50 copies/mL) pregnant adults administered 50 mg/200 mg/25 mg Biktarvy once daily from the second or third trimester through postpartum. There were no new safety findings compared to the known safety profile of Biktarvy in HIV-1 infected adults.

5.1 Pharmacodynamic properties

...

Pregnancy

In Study GS-US-380-5310, the pharmacokinetics, efficacy and safety of once-daily B/F/TAF were evaluated in an open-label clinical study of virologically suppressed pregnant adults with HIV-1 from the second or third trimester through postpartum (n = 33). All 32 adult participants who completed the study maintained viral suppression during pregnancy, at delivery, and through Week 18 postpartum. The median (Q1, Q3) CD4+ cell count at baseline was 558 (409, 720) cells/ μ L, and the median (Q1, Q3) change in CD4+ cell count from baseline to Week 12 postpartum was 159 (27, 296) cells/ μ L. All 29 neonate participants had negative/nondetectable HIV-1 PCR results at birth and/or 4 to 8 weeks of age.

5.2 Pharmacokinetic properties

...

Pregnancy

Plasma exposures of bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide were lower during pregnancy as compared to postpartum, whereas exposures during postpartum were generally higher than in non-pregnant adults (Table 6). Exposures were generally similar between the second and third trimesters of pregnancy; exposures were also generally similar between Weeks 6 and 12 postpartum. Based on exposure-response relationships for bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide, the exposure changes during pregnancy are not considered to be clinically relevant; however, specific dosage adjustments for co-administered oral medications or supplements containing polyvalent cations are recommended in pregnant patients (see section 4.5).

Table 6: Steady-state PK Parameters of bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide in HIV-Infected Virologically Suppressed Pregnant Women in the Third Trimester and Week 12 Postpartum Compared to Historical Data in Non-Pregnant Adults with HIV-1

Parameter Mean (%CV)	Third Trimester (N=30)	Week 12 Postpartum (N=32)	Non-Pregnant Adults with HIV-1
<u>Bictegravir</u>			
C_{max} (μ g per mL)	5.37 (25.9)	11.0 (24.9)	6.15 (22.9) ^b
AUC_{tau} (μ g·h per mL)	60.2 (29.1)	148 (28.5)	102 (26.9) ^b
Unbound AUC_{tau} ^a (μ g·h per mL)	0.219 (33.9)	0.374 (32.2)	NA
C_{trough} (μ g per mL)	1.07 (41.7)	3.64 (34.1)	2.61 (35.2) ^b
<u>Emtricitabine</u>			
C_{max} (μ g per mL)	2.59 (26.5)	3.36 (26.9)	2.13 (34.7) ^c
AUC_{tau} (μ g·h per mL)	10.4 (20.3)	15.3 (21.9)	12.3 (29.2) ^c
C_{trough} (μ g per mL)	0.05 (27.2)	0.08 (33.7)	0.096 (37.4) ^c
<u>Tenofovir Alafenamide</u>			
C_{max} (μ g per mL)	0.27 (42.1)	0.49 (52.5)	0.121 (15.4) ^d
AUC_{tau} (μ g·h per mL)	0.21 (45.0)	0.30 (31.8)	0.142 (17.3) ^d
Unbound AUC_{tau} ^a (μ g·h per mL)	0.016 (28.4)	0.017 (23.4)	NA

CV = Coefficient of Variation; NA = Not Available

a Calculated by correcting the individual AUC_{tau} estimates by the %unbound fraction.

b From Population PK analysis in Studies 1489, 1490, 1844, and 1878; N = 1193.

c From Intensive PK analysis in Studies 1489, 1490, 1844, and 1878; N = 77.

d From Population PK analysis in Studies 1489 and 1490; N = 486.

2. לפני השימוש בתרופה

היוועץ ברופא או ברוקח במקרה שאתה נוטל:

- **סותרי חומצה לטיפול בכיבי קיבה, צרבת או ריפלוקס חומצי המכילים אלומיניום ו/או מגנזיום הידרוקסיד**
- **תוספי מינרלים או ויטמינים המכילים מגנזיום או ברזל.**

← **היוועץ ברופא או ברוקח שלך לפני נטילת ביקטארווי אם אתה נוטל תרופה כלשהי מבין התרופות הללו:**

סותרי חומצה ותוספים המכילים אלומיניום ו/או מגנזיום: יש ליטול ביקטארווי לפחות שעתיים לפני נטילת סותרי חומצה או תוספים המכילים אלומיניום ו/או מגנזיום. לחלופין, ניתן ליטול ביקטארווי עם אוכל לפחות שעתיים לאחר מכן. עם זאת, במידה והנך בהיריון, ראי סעיף היריון והנקה.

תוספי ברזל: יש ליטול ביקטארווי לפחות שעתיים לפני נטילת תוספי ברזל, או לחלופין – ניתן ליטול אותם יחד עם אוכל בכל עת. עם זאת, במידה והנך בהיריון, ראי סעיף היריון והנקה.

היריון והנקה

- אם הנך בהיריון או מניקה, חושבת שיתכן שהנך בהיריון, או מתכננת להרות, יש להיוועץ ברופא או ברוקח לפני השימוש בתרופה זו.
- ספרי לרופא שלך מיד במידה ונכנסת להיריון ושאלו על התועלות והסיכונים האפשריים של טיפול נוגד נגיפי רטרו לך ולילדך.

• **סותרי חומצה ותוספים המכילים אלומיניום ו/או מגנזיום: במהלך היריון, תצטרכי ליטול ביקטארווי לפחות שעתיים לפני או שש שעות לאחר נטילת סותרי חומצה, תכשירים או תוספים המכילים אלומיניום ו/או מגנזיום.**

• **תוספים או תרופות המכילות סידן ו/או ברזל: במהלך היריון, תצטרכי ליטול ביקטארווי לפחות שעתיים לפני או שש שעות לאחר נטילת תוספים או תרופות המכילות סידן ו/או ברזל. לחלופין, ניתן לקחת את שניהם יחד עם אוכל בכל עת.**

אם נטלת ביקטארווי במהלך ההיריון, ייתכן שהרופא יבקש לבצע בדיקות דם קבועות ובדיקות אבחנתיות נוספות כדי לנטר את התפתחות ילדך. בילדים שאימהותיהם נטלו מעכבי טרנסקריפטאז הופכי נוקלאוזידי (NRTI) בהיריון, התועלת של הגנה נגד HIV עלתה על הסיכון של תופעות לוואי.