

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg comprimidos revestidos por película
Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém bictegavir sódico equivalente a 30 mg de bictegavir, 120 mg de emtricitabina e tenofovir alafenamida fumarato equivalente a 15 mg de tenofovir alafenamida.

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém bictegavir sódico equivalente a 50 mg de bictegavir, 200 mg de emtricitabina e tenofovir alafenamida fumarato equivalente a 25 mg de tenofovir alafenamida.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película cor-de-rosa, em forma de cápsula, gravado com “BVY” num lado do comprimido e uma ranhura no outro lado do comprimido. Cada comprimido tem aproximadamente 14 mm × 6 mm. A ranhura destina-se apenas a facilitar a divisão, para ajudar a deglutição e não para dividir em doses iguais.

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película castanho-arroxeadado, em forma de cápsula, gravado com “GSI” num lado do comprimido e “9883” no outro lado do comprimido. Cada comprimido tem aproximadamente 15 mm × 8 mm.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Biktarvy é indicado para o tratamento da infeção pelo vírus da imunodeficiência humana do tipo 1 (VIH-1) em adultos e doentes pediátricos com pelo menos 2 anos de idade e que pesem pelo menos 14 kg sem evidência atual ou passada de resistência viral à classe dos inibidores da integrase, à emtricitabina ou ao tenofovir (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

A terapêutica deve ser iniciada por um médico com experiência no tratamento da infeção por VIH.

Posologia

Doentes pediátricos com pelo menos 2 anos de idade e que pesem pelo menos 14 kg a menos de 25 kg
Um comprimido de 30 mg/120 mg/15 mg tomado uma vez por dia.

Doentes adultos e pediátricos que pesem pelo menos 25 kg
Um comprimido de 50 mg/200 mg/25 mg tomado uma vez por dia.

Doses esquecidas

Se o doente se esquecer de uma dose de Biktarvy no período de 18 horas após a hora em que é habitualmente administrada, o doente deve tomar Biktarvy logo que possível e continuar com o esquema de administração habitual. Se o doente se esquecer de uma dose de Biktarvy e tiverem decorrido mais de 18 horas, o doente não deve tomar a dose esquecida e deve continuar simplesmente com o esquema de administração habitual.

Se o doente vomitar no espaço de 1 hora após tomar Biktarvy, deve tomar outro comprimido. Se um doente vomitar mais de 1 hora após tomar Biktarvy, não necessita de tomar outra dose de Biktarvy até à próxima dose programada habitual.

Populações especiais

Idosos

Não é necessário um ajuste posológico de Biktarvy em doentes com idade ≥ 65 anos (ver secções 4.8 e 5.2).

Compromisso hepático

Não é necessário um ajuste posológico de Biktarvy em doentes com compromisso hepático ligeiro (Classe A de *Child-Pugh*) ou moderado (Classe B de *Child-Pugh*). Biktarvy não foi estudado em doentes com compromisso hepático grave (Classe C de *Child-Pugh*), portanto, a utilização de Biktarvy não é recomendada em doentes com compromisso hepático grave (ver secções 4.4 e 5.2).

Compromisso renal

Não é necessário um ajuste posológico de Biktarvy em doentes com peso ≥ 35 kg com uma depuração da creatinina (ClCr) estimada ≥ 30 ml/min.

Não é necessário um ajuste posológico de Biktarvy em doentes adultos com doença renal terminal (depuração da creatinina estimada < 15 ml/minuto) sujeitos a hemodiálise crónica. No entanto, de uma forma geral Biktarvy deve ser evitado e apenas utilizado nestes doentes, caso se considere que os potenciais benefícios superam os potenciais riscos (ver secções 4.4 e 5.2). Nos dias de hemodiálise, Biktarvy deve ser administrado após a conclusão do tratamento de hemodiálise.

Deve-se evitar iniciar Biktarvy em doentes com uma depuração da creatinina estimada ≥ 15 ml/min e < 30 ml/min, ou < 15 ml/min que não estejam sujeitos a hemodiálise crónica, uma vez que a segurança de Biktarvy não foi estabelecida nestas populações (ver secção 5.2).

Não existem dados disponíveis para fazer recomendações de dose em doentes com peso < 35 kg com compromisso renal ou em doentes pediátricos com menos de 18 anos de idade com doença renal terminal.

População pediátrica

A segurança e eficácia de Biktarvy em crianças com menos de 2 anos de idade ou que pesem menos de 14 kg não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Via oral.

Biktarvy pode ser tomado com ou sem alimentos (ver secção 5.2).

Devido ao sabor amargo, recomenda-se que os comprimidos revestidos por película não sejam mastigados ou esmagados. Para doentes que são incapazes de engolir o comprimido inteiro, o comprimido poderá ser dividido ao meio e ambas as metades tomadas uma a seguir à outra, garantindo que a dose total é tomada imediatamente.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Coadministração com rifampicina e hipericão (*Hypericum perforatum*) (ver secção 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Doentes coinfectados pelo VIH e o vírus da hepatite B ou C

Os doentes com hepatite B ou C crónica em tratamento com terapêutica antirretrovírica têm um risco acrescido de sofrerem reações adversas hepáticas graves e potencialmente fatais.

Existem dados limitados sobre a segurança e eficácia de Biktarvy em doentes coinfectados pelo VIH-1 e vírus da hepatite C (VHC).

Biktarvy contém tenofovir alafenamida, que é ativo contra o vírus da hepatite B (VHB).

A descontinuação do tratamento com Biktarvy em doentes coinfectados pelo VIH e VHB pode estar associada a exacerbações agudas graves de hepatite. Os doentes coinfectados pelo VIH e VHB que descontinuaram o tratamento com Biktarvy, devem ser cuidadosamente monitorizados com acompanhamento clínico e laboratorial durante, pelo menos, vários meses após a paragem do tratamento.

Doença hepática

A segurança e a eficácia de Biktarvy em doentes com doenças hepáticas significativas subjacentes não foram estabelecidas.

Os doentes com disfunção hepática preexistente, incluindo hepatite crónica ativa, têm uma frequência aumentada de alterações da função hepática durante a terapêutica antirretrovírica combinada (TARC) e devem ser monitorizados de acordo com a prática clínica. Se nestes doentes existir evidência de agravamento da doença hepática, deve ser considerada a paragem ou descontinuação do tratamento.

Peso e parâmetros metabólicos

Durante a terapêutica antirretrovírica pode ocorrer um aumento do peso e dos níveis de lípidos e glucose no sangue. Estas alterações podem estar em parte associadas ao controlo da doença e ao estilo de vida. Para os lípidos, existe em alguns casos evidência de um efeito do tratamento, enquanto para o aumento do peso não existe uma evidência forte que o relacione com um tratamento em particular. Para a monitorização dos lípidos e glucose no sangue, é feita referência às orientações estabelecidas para o tratamento do VIH. As alterações lipídicas devem ser tratadas de modo clinicamente apropriado.

Disfunção mitocondrial após exposição *in utero*

Os análogos dos nucleosídeos e nucleótidos podem, num grau variável, ter um impacto na função mitocondrial, o qual é mais pronunciado com a estavudina, didanosina e zidovudina. Existem notificações de disfunção mitocondrial em lactentes VIH negativos, expostos *in utero* e/ou após o nascimento a análogos dos nucleosídeos; estas estavam relacionadas predominantemente com regimes contendo zidovudina. As principais reações adversas notificadas são afeções hematológicas (anemia, neutropenia) e perturbações metabólicas (hiperlactatemia, hiperlipasemia). Estes acontecimentos

foram com frequência transitórios. Foram notificadas raramente afeções neurológicas de início tardio (hipertonia, convulsões, comportamento anormal). Desconhece-se presentemente se estas afeções neurológicas são transitórias ou permanentes. Estes resultados devem ser tidos em consideração em qualquer criança exposta *in utero* a análogos dos nucleosídeos e nucleótidos que apresentem sinais clínicos graves de etiologia desconhecida, especialmente sinais neurológicos. Estes resultados não afetam as recomendações nacionais atuais sobre a utilização da terapêutica antirretrovírica em mulheres grávidas para prevenção da transmissão vertical do VIH.

Síndrome de Reativação Imunológica

Em doentes infetados pelo VIH com deficiência imunológica grave à data da instituição da TARC, pode ocorrer uma reação inflamatória a infeções oportunistas assintomáticas ou residuais e causar várias situações clínicas graves, ou o agravamento dos sintomas. Tipicamente, estas reações foram observadas durante as primeiras semanas ou meses após início da TARC. Os exemplos relevantes incluem a retinite por citomegalovírus, as infeções micobacterianas generalizadas e/ou focais e a pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*. Qualquer sintoma de inflamação deve ser avaliado e, quando necessário, instituído o tratamento.

A ocorrência de doenças autoimunes (como a doença de Graves e a hepatite autoimune) também foi notificada no enquadramento de reativação imunológica; contudo, o tempo notificado até ao início é mais variável e estes acontecimentos podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento.

Infeções oportunistas

Os doentes devem ser informados de que Biktarvy ou qualquer outra terapêutica antirretrovírica não cura a infeção pelo VIH e que podem continuar a desenvolver infeções oportunistas e outras complicações da infeção pelo VIH. Por conseguinte, os doentes devem permanecer sob observação clínica cuidadosa por médicos com experiência no tratamento de doentes com doenças associadas à infeção pelo VIH.

Osteonecrose

Foram notificados casos de osteonecrose, particularmente em doentes com doença por VIH avançada e/ou exposição prolongada a TARC, apesar de a etiologia ser considerada multifatorial (incluindo a utilização de corticosteroides, o consumo de álcool, a imunossupressão grave, um índice de massa corporal aumentado). Os doentes devem ser instruídos a procurar aconselhamento médico caso sintam mal-estar e dor articular, rigidez articular ou dificuldade de movimentos.

Nefrotoxicidade

Foram notificados casos de compromisso renal pós-comercialização, incluindo insuficiência renal aguda e tubulopatia renal proximal com medicamentos que contêm tenofovir alafenamida. Não se pode excluir um risco potencial de nefrotoxicidade resultante da exposição crónica a níveis baixos de tenofovir devido à administração de tenofovir alafenamida (ver secção 5.3).

Recomenda-se a avaliação da função renal em todos os doentes antes ou aquando do início do tratamento com Biktarvy, bem como a sua monitorização durante o tratamento em todos os doentes, conforme clinicamente adequado. Em doentes que desenvolvam uma diminuição clinicamente significativa da função renal ou evidências de tubulopatia renal proximal, deve considerar-se a descontinuação de Biktarvy.

Doentes com doença renal terminal sujeitos a hemodiálise crónica

De uma forma geral, Biktarvy deve ser evitado, mas pode ser utilizado em adultos com doença renal terminal (ClCr estimada < 15 ml/min) sujeitos a hemodiálise crónica, se os potenciais benefícios superarem os potenciais riscos (ver secção 4.2). Num estudo de emtricitabina + tenofovir alafenamida em associação com elvitegravir + cobicistate na forma de comprimido de associação de dose fixa

(E/C/F/TAF) em adultos infetados pelo VIH-1 com doença renal terminal (ClCr estimada < 15 ml/min) sujeitos a hemodiálise crónica, a eficácia manteve-se durante 96 semanas, mas a exposição à emtricitabina foi significativamente mais elevada do que em doentes com função renal normal. A eficácia também se manteve na fase de extensão do estudo, na qual 10 doentes mudaram para Biktarvy durante 48 semanas. Embora não tenham sido identificadas reações adversas adicionais, as implicações do aumento da exposição à emtricitabina permanecem desconhecidas (ver secções 4.8 e 5.2).

Coadministração com outros medicamentos

Biktarvy não deve ser coadministrado simultaneamente com antiácidos contendo magnésio/alumínio ou suplementos de ferro em jejum. Biktarvy deve ser administrado, pelo menos, 2 horas antes ou com alimentos 2 horas depois de antiácidos contendo magnésio e/ou alumínio. Biktarvy deve ser administrado, pelo menos, 2 horas antes de suplementos de ferro ou tomado juntamente com alimentos (ver secção 4.5).

Não se recomenda a coadministração de alguns medicamentos com Biktarvy: atazanavir, carbamazepina, ciclosporina (via IV ou oral), oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína, rifabutina, rifapentina ou sucralfato.

Biktarvy não deve ser coadministrado com outros medicamentos antirretrovíricos.

População pediátrica

Foram notificados casos de redução da densidade mineral óssea (DMO) ($\geq 4\%$) da coluna vertebral e do corpo total exceto a cabeça (TBLH, *total-body-less-head*) em doentes com idade entre os 3 e < 12 anos que receberam medicamentos contendo tenofovir alafenamida durante 48 semanas (ver secção 4.8). Os efeitos a longo prazo das alterações da DMO nos ossos em crescimento, incluindo o risco de fratura, são incertos. É recomendada uma abordagem multidisciplinar para decidir a monitorização apropriada durante o tratamento.

Excipientes

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

Biktarvy não deve ser administrado concomitantemente com medicamentos contendo tenofovir alafenamida, tenofovir disoproxil, lamivudina ou adefovir dipivoxil utilizados para o tratamento da infeção pelo VHB.

Bictegravir

O bictegravir é um substrato do CYP3A e da UGT1A1. A coadministração de bictegravir e medicamentos que induzem potentemente o CYP3A e a UGT1A1, tais como a rifampicina ou o hipericão, pode diminuir significativamente as concentrações plasmáticas de bictegravir, o que pode resultar numa perda do efeito terapêutico de Biktarvy e no desenvolvimento de resistência e, por conseguinte, a coadministração é contraindicada (ver secção 4.3). A coadministração de bictegravir e medicamentos que inibem potentemente o CYP3A e a UGT1A1, tais como o atazanavir, pode aumentar significativamente as concentrações plasmáticas de bictegravir e, por conseguinte, a coadministração não é recomendada.

O bictegravir é um substrato da gp-P e da BCRP. A relevância clínica desta característica não está estabelecida. Por conseguinte, recomenda-se precaução quando bictegravir é associado com

medicamentos conhecidos por inibirem a gp-P e/ou a BCRP (p. ex., macrólidos, ciclosporina, verapamilo, dronedarona, glecaprevir/pibrentasvir) (ver também a tabela a seguir).

O bictegravir inibe o transportador de cátions orgânicos 2 (OCT2) e o transportador de extrusão de múltiplos fármacos e toxinas 1 (MATE1) *in vitro*. A coadministração de Biktarvy com a metformina, um substrato do OCT2 e do MATE1, não resultou num aumento clinicamente significativo da exposição à metformina. Biktarvy pode ser coadministrado com substratos do OCT2 e do MATE1.

O bictegravir não é inibidor ou indutor do CYP *in vivo*.

Emtricitabina

Estudos de interação medicamentosa *in vitro* e de farmacocinética clínica demonstraram que o potencial para a ocorrência de interações mediadas pelo CYP envolvendo a emtricitabina e outros medicamentos é baixo. A coadministração de emtricitabina com medicamentos que são eliminados por secreção tubular ativa pode aumentar as concentrações da emtricitabina e/ou do medicamento coadministrado. Os medicamentos que diminuem a função renal podem aumentar as concentrações da emtricitabina.

Tenofovir alafenamida

O tenofovir alafenamida é transportado pela glicoproteína P (gp-P) e pela proteína de resistência ao cancro da mama (BCRP). A coadministração de Biktarvy com medicamentos que afetam fortemente a atividade da gp-P e da BCRP pode levar a alterações na absorção do tenofovir alafenamida. Prevê-se que os medicamentos que induzem a atividade da gp-P (p. ex., rifabutina, carbamazepina, fenobarbital) diminuam a absorção do tenofovir alafenamida, resultando na diminuição da concentração plasmática do tenofovir alafenamida, o que pode levar à perda do efeito terapêutico de Biktarvy e ao desenvolvimento de resistência. A coadministração de Biktarvy com outros medicamentos que inibem a atividade da gp-P e da BCRP pode aumentar a absorção e a concentração plasmática do tenofovir alafenamida.

O tenofovir alafenamida não é um inibidor ou indutor do CYP3A *in vivo*.

Outras interações

As interações entre Biktarvy ou os seus componentes individuais e medicamentos coadministrados estão indicadas na Tabela 1 a seguir (um aumento é indicado como “↑”, uma diminuição como “↓” e sem alteração como “↔”; todos os limites sem efeito estão entre 70%-143%).

Tabela 1: Interações entre Biktarvy ou os seus componentes individuais e outros medicamentos

Medicamento por áreas terapêuticas/possível mecanismo de interação	Efeitos sobre os níveis dos medicamentos. Alteração média em percentagem das AUC, C_{max}, C_{min}	Recomendação respeitante à coadministração com Biktarvy
<i>MEDICAMENTOS À BASE DE PLANTAS</i>		
Hipericão (<i>Hypericum perforatum</i>) (Indução de CYP3A, UGT1A1 e gp-P)	Interação não estudada com nenhum dos componentes de Biktarvy. A coadministração pode reduzir as concentrações plasmáticas do bictegravir e do tenofovir alafenamida.	A coadministração com hipericão é contraindicada, devido ao efeito do hipericão no componente bictegravir de Biktarvy.

Medicamento por áreas terapêuticas/possível mecanismo de interação	Efeitos sobre os níveis dos medicamentos. Alteração média em percentagem das AUC, C _{max} , C _{min}	Recomendação respeitante à coadministração com Biktarvy
ANTI-INFECIOSOS		
Antimicobacterianos		
Rifampicina (600 mg uma vez por dia), Bictegravir ¹ (Indução de CYP3A, UGT1A1 e gp-P)	Bictegravir: AUC: ↓ 75% C _{max} : ↓ 28% Interação não estudada com o tenofovir alafenamida. A coadministração de rifampicina pode diminuir as concentrações plasmáticas do tenofovir alafenamida.	A coadministração é contraindicada devido ao efeito da rifampicina no componente bictegravir de Biktarvy.
Rifabutina (300 mg uma vez por dia), Bictegravir ¹ (Indução de CYP3A e gp-P)	Bictegravir: AUC: ↓ 38% C _{min} : ↓ 56% C _{max} : ↓ 20% Interação não estudada com tenofovir alafenamida. A coadministração de rifabutina pode diminuir as concentrações plasmáticas do tenofovir alafenamida.	A coadministração não é recomendada devido à diminuição esperada do tenofovir alafenamida.
Rifapentina (Indução de CYP3A e gp-P)	Interação não estudada com nenhum dos componentes de Biktarvy. A coadministração de rifapentina pode diminuir as concentrações plasmáticas do bictegravir e do tenofovir alafenamida.	A coadministração não é recomendada.
Agentes antivirais contra o VIH-1		
Atazanavir (300 mg uma vez por dia), Cobicistate (150 mg uma vez por dia), Bictegravir ¹ (Inibição de CYP3A, UGT1A1 e gp-P/BCRP)	Bictegravir: AUC: ↑ 306% C _{max} : ↔	A coadministração não é recomendada.
Atazanavir (400 mg uma vez por dia), Bictegravir ¹ (Inibição de CYP3A e UGT1A1)	Bictegravir: AUC: ↑ 315% C _{max} : ↔	

Medicamento por áreas terapêuticas/possível mecanismo de interação	Efeitos sobre os níveis dos medicamentos. Alteração média em percentagem das AUC, C _{max} , C _{min}	Recomendação respeitante à coadministração com Biktarvy
Agentes antivirais contra o vírus da hepatite C		
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg uma vez por dia), Bictegravir/Emtricitabina/ Tenofovir alafenamida ²	<p>Bictegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Tenofovir alafenamida: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Metabolito do sofosbuvir GS-331007: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p>	Não é necessário ajuste posológico com a coadministração.

Medicamento por áreas terapêuticas/possível mecanismo de interação	Efeitos sobre os níveis dos medicamentos. Alteração média em percentagem das AUC, C _{max} , C _{min}	Recomendação respeitante à coadministração com Biktarvy
Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (400/100/100+ 100 mg ³ uma vez por dia), Bictegravir/Emtricitabina/Tenofovir alafenamida (Inibição da gp-P/BCRP)	Bictegravir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir alafenamida: AUC: ↑ 57% C _{max} : ↑ 28% Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Metabolito do sofosbuvir GS-331007: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Voxilaprevir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Não é necessário ajuste posológico com a coadministração.
Antifúngicos		
Voriconazol (300 mg duas vezes por dia), Bictegravir ¹ (Inibição de CYP3A)	Bictegravir: AUC: ↑ 61% C _{max} : ↔	Não é necessário ajuste posológico com a coadministração.
Itraconazol Posaconazol (Inibição da gp-P/BCRP)	Interação não estudada com nenhum dos componentes de Biktarvy. A coadministração de itraconazol ou posaconazol pode aumentar as concentrações plasmáticas do bictegravir.	
Macrólidos		
Azitromicina Claritromicina (Inibição da gp-P)	Interação não estudada. A coadministração de azitromicina ou claritromicina pode aumentar as concentrações plasmáticas do bictegravir.	Recomenda-se precaução devido ao efeito potencial destes medicamentos no componente bictegravir de Biktarvy.

Medicamento por áreas terapêuticas/possível mecanismo de interação	Efeitos sobre os níveis dos medicamentos. Alteração média em percentagem das AUC, C _{max} , C _{min}	Recomendação respeitante à coadministração com Biktarvy
ANTICONVULSIVANTES		
Carbamazepina (titulada de 100 mg até 300 mg duas vezes por dia), Emtricitabina/tenofovir alafenamida ⁴ (Indução de CYP3A, UGT1A1 e gp-P)	Tenofovir alafenamida: AUC: ↓ 54% C _{max} : ↓ 57% Interação não estudada com o bictegravir. A coadministração de carbamazepina pode diminuir as concentrações plasmáticas do bictegravir.	A coadministração não é recomendada.
Oxcarbazepina Fenobarbital Fenitoína (Indução de CYP3A, UGT1A1 e gp-P)	Interação não estudada com qualquer um dos componentes de Biktarvy. A coadministração de oxcarbazepina, fenobarbital ou fenitoína pode diminuir as concentrações plasmáticas do bictegravir e do tenofovir alafenamida.	A coadministração não é recomendada.
ANTIÁCIDOS, SUPLEMENTOS E MEDICAMENTOS TAMPONADOS		
Suspensão antiácida contendo magnésio/alumínio (dose única de 20 ml ⁵), Bictegravir (Quelação com catiões polivalentes)	Bictegravir (suspensão antiácida 2 horas antes, em jejum): AUC: ↓ 52% C _{max} : ↓ 58% Bictegravir (suspensão antiácida após 2 horas, em jejum): AUC: ↔ C _{max} : ↔ Bictegravir (administração simultânea, em jejum): AUC: ↓ 79% C _{max} : ↓ 80% Bictegravir (administração simultânea com alimentos): AUC: ↓ 47% C _{max} : ↓ 49%	Biktarvy não deve ser tomado simultaneamente com suplementos contendo magnésio e/ou alumínio devido à substancial diminuição esperada da exposição ao bictegravir (ver secção 4.4). Biktarvy deve ser administrado, pelo menos, 2 horas antes ou com alimentos 2 horas depois de antiácidos contendo magnésio e/ou alumínio.
Fumarato ferroso (dose única de 324 mg), Bictegravir (Quelação com catiões polivalentes)	Bictegravir (administração simultânea, em jejum): AUC: ↓ 63% C _{max} : ↓ 71% Bictegravir (administração simultânea com alimentos): AUC: ↔ C _{max} : ↓ 25%	Biktarvy deve ser administrado, pelo menos, 2 horas antes de suplementos de ferro ou tomado juntamente com alimentos.
Carbonato de cálcio (dose única de 1.200 mg), Bictegravir (Quelação com catiões polivalentes)	Bictegravir (administração simultânea, em jejum): AUC: ↓ 33% C _{max} : ↓ 42% Bictegravir (administração simultânea com alimentos): AUC: ↔ C _{max} : ↔	Biktarvy e suplementos contendo cálcio podem ser tomados simultaneamente, independentemente da ingestão de alimentos.

Medicamento por áreas terapêuticas/possível mecanismo de interação	Efeitos sobre os níveis dos medicamentos. Alteração média em percentagem das AUC, C_{max}, C_{min}	Recomendação respeitante à coadministração com Biktarvy
Sucralfato (Quelação com catiões polivalentes)	Interação não estudada com nenhum dos componentes de Biktarvy. A coadministração pode diminuir as concentrações plasmáticas do bictegravir.	A coadministração não é recomendada.
ANTIDEPRESSIVOS		
Sertralina (dose única de 50 mg), Tenofovir alafenamida ⁶	Tenofovir alafenamida: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Sertralina: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Não são de esperar interações com bictegravir e emtricitabina	Não é necessário ajuste posológico com a coadministração.
IMUNOSSUPRESSORES		
Ciclosporina (via IV ou oral) (Inibição da gp-P)	Interação não estudada com nenhum dos componentes de Biktarvy. Prevê-se que a coadministração de ciclosporina (via IV ou oral) aumente as concentrações plasmáticas do bictegravir e do tenofovir alafenamida.	A coadministração com ciclosporina (via IV ou oral) não é recomendada. Se a associação for necessária, recomenda-se a monitorização clínica e biológica, especialmente da função renal.
ANTIDIABÉTICOS ORAIS		
Metformina (500 mg duas vezes por dia), Bictegravir/Emtricitabina/ Tenofovir alafenamida (Inibição do OCT2/MATE1)	Metformina: AUC: ↑ 39% C _{min} : ↑ 36% C _{max} : ↔	Não é necessário ajuste posológico com a coadministração em doentes com função renal normal. Em doentes com compromisso renal moderado, deve ser considerada monitorização cuidadosa ao iniciar a coadministração de bictegravir com metformina, devido ao risco acrescido de acidose láctica nestes doentes. Deve ser considerado o ajuste posológico da metformina quando necessário.
CONTRACETIVOS ORAIS		
Norgestimato (0,180/0,215/0,250 mg uma vez por dia)/ Etinilestradiol (0,025 mg uma vez por dia), Bictegravir ¹	Norelgestromina: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Não é necessário ajuste posológico com a coadministração.
Norgestimato (0,180/0,215/0,250 mg uma vez por dia)/ Etinilestradiol (0,025 mg uma vez por dia), Emtricitabina/ Tenofovir alafenamida ⁴	Norgestrel: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Etinilestradiol: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	

Medicamento por áreas terapêuticas/possível mecanismo de interação	Efeitos sobre os níveis dos medicamentos. Alteração média em percentagem das AUC, C _{max} , C _{min}	Recomendação respeitante à coadministração com Biktarvy
SEDATIVOS/HIPNÓTICOS		
Midazolam (2 mg, xarope oral, dose única), Bictegravir/Emtricitabina/ Tenofovir alafenamida	Midazolam: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Não é necessário ajuste posológico com a coadministração.

- 1 Este estudo foi efetuado utilizando uma dose única de 75 mg de bictegravir.
- 2 Este estudo foi efetuado utilizando 75/200/25 mg de bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida uma vez por dia.
- 3 Estudo efetuado com 100 mg de voxilaprevir adicionais para atingir as exposições ao voxilaprevir esperadas nos doentes infetados pelo VHC.
- 4 Este estudo foi efetuado utilizando 200/25 mg de emtricitabina/tenofovir alafenamida uma vez por dia.
- 5 A concentração máxima de antiácido continha 80 mg de hidróxido de alumínio, 80 mg de hidróxido de magnésio e 8 mg de simeticone por ml.
- 6 Este estudo foi efetuado utilizando 150/150/200/10 mg de elvitegravir/cobicistate/emtricitabina/tenofovir alafenamida uma vez por dia.

Com base em estudos de interação medicamentosa realizados com Biktarvy ou os componentes de Biktarvy, não se esperam interações medicamentosas clinicamente significativas com: amlodipina, atorvastatina, buprenorfina, drospirenona, famciclovir, famotidina, fluticasona, metadona, naloxona, norbuprenorfina, omeprazol ou rosuvastatina.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Os dados sobre a utilização de bictegravir ou tenofovir alafenamida em mulheres grávidas são limitados ou inexistentes (menos de 300 resultados de gravidezes). Uma quantidade elevada de dados em mulheres grávidas (mais de 1.000 gravidezes expostas) indicam ausência de malformações ou toxicidade fetal/neonatal com emtricitabina.

Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos da emtricitabina no que respeita aos parâmetros de fertilidade, gravidez, desenvolvimento fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal. Os estudos em animais com bictegravir e tenofovir alafenamida, administrados separadamente, não demonstraram haver evidência de efeitos nefastos nos parâmetros de fertilidade, gravidez ou desenvolvimento fetal (ver secção 5.3).

Biktarvy deve ser utilizado durante a gravidez apenas se o benefício potencial justificar o risco potencial para o feto.

Amamentação

Desconhece-se se o bictegravir ou o tenofovir alafenamida são excretados no leite humano. A emtricitabina é excretada no leite humano. Em estudos em animais, o bictegravir foi detetado no plasma de crias de rato amamentadas, provavelmente devido à presença de bictegravir no leite, sem efeitos nas crias amamentadas. Em estudos em animais demonstrou-se que o tenofovir é excretado no leite.

Existe informação insuficiente sobre os efeitos de todos os componentes de Biktarvy em recém-nascidos/lactentes. Por este motivo, Biktarvy não deve ser utilizado durante a amamentação.

De forma a evitar a transmissão do VIH ao lactente, recomenda-se que as mulheres que vivem com VIH não amamentem os seus filhos.

Fertilidade

Não existem dados disponíveis referentes ao efeito de Biktarvy na fertilidade do ser humano. Estudos em animais não indicaram quaisquer efeitos do bictegravir, da emtricitabina ou do tenofovir alafenamida no acasalamento ou na fertilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Biktarvy sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Os doentes devem ser informados que foram descritas tonturas durante o tratamento com os componentes de Biktarvy (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas notificadas mais frequentemente nos estudos clínicos em doentes sem experiência terapêutica prévia que tomaram Biktarvy na fase em dupla ocultação (semana 144) foram cefaleias (5%), diarreia (5%) e náuseas (4%).

Lista tabelada das reações adversas

A avaliação das reações adversas baseia-se em dados da segurança de todos os estudos de Fase 2 e 3 com Biktarvy e da experiência pós-comercialização. As reações adversas da Tabela 2 estão indicadas por classes de sistemas de órgãos e frequência. As frequências são definidas conforme se segue: frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) e raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$).

Tabela 2: Lista tabelada das reações adversas¹

Frequência	Reação adversa
<i>Doenças do sangue e do sistema linfático</i>	
Pouco frequentes:	anemia ²
<i>Perturbações do foro psiquiátrico</i>	
Frequentes:	depressão, sonhos anormais
Pouco frequentes:	ideação suicida, tentativa de suicídio (particularmente em doentes com história preexistente de depressão ou doença psiquiátrica), ansiedade, perturbações do sono
<i>Doenças do sistema nervoso</i>	
Frequentes:	cefaleias, tonturas
<i>Doenças gastrointestinais</i>	
Frequentes:	diarreia, náuseas
Pouco frequentes:	vómitos, dor abdominal, dispepsia, flatulência
<i>Afeções hepatobiliares</i>	
Pouco frequentes:	hiperbilirrubinemia
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>	
Pouco frequentes:	angioedema ^{3,4} , erupção cutânea, prurido, urticária ⁴
Raros:	síndrome de Stevens-Johnson ⁵
<i>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</i>	
Pouco frequentes:	artralgia
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i>	
Frequentes:	fadiga

1 Com exceção do angioedema, anemia, urticária e síndrome de Stevens-Johnson (ver nota de rodapé 2-5), todas as reações adversas foram identificadas em estudos clínicos com Biktarvy. As frequências foram obtidas a partir da fase em dupla ocultação (semana 144) dos estudos clínicos de Fase 3 com Biktarvy em doentes sem experiência terapêutica prévia (GS-US-380-1489 e GS-US-380-1490).

2 Esta reação adversa não foi observada nos estudos clínicos com medicamentos contendo emtricitabina+tenofovir alafenamida mas foi identificada em estudos clínicos ou na experiência pós-comercialização da emtricitabina quando utilizada com outros antirretrovíricos.

3 Esta reação adversa foi identificada através da vigilância pós-comercialização de medicamentos contendo emtricitabina.

4 Esta reação adversa foi identificada através da vigilância pós-comercialização de medicamentos contendo tenofovir alafenamida.

- 5 Esta reação adversa foi identificada através da vigilância pós-comercialização de Biktarvy. A frequência foi calculada utilizando 3/X, representando “X” o número cumulativo de indivíduos expostos a Biktarvy em ensaios clínicos (N = 3963).

Descrição de reações adversas selecionadas

Parâmetros metabólicos

O peso e os níveis de lípidos e glucose no sangue podem aumentar durante a terapêutica antirretrovírica (ver secção 4.4).

Síndrome de Reativação Imunológica

Em doentes infetados pelo VIH com deficiência imunológica grave à data de início da TARC, pode ocorrer uma reação inflamatória a infeções oportunistas assintomáticas ou residuais. Também foram notificadas doenças autoimunes (como a doença de Graves e a hepatite autoimune); contudo, o tempo até ao início notificado é mais variável e estes acontecimentos podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento (ver secção 4.4).

Osteonecrose

Foram notificados casos de osteonecrose, particularmente em doentes com fatores de risco identificados, doença por VIH avançada ou exposição prolongada a TARC. A sua frequência é desconhecida (ver secção 4.4).

Alterações na creatinina sérica

Foi demonstrado que o bictegravir aumenta a creatinina sérica devido à inibição da secreção tubular da creatinina, no entanto, estas alterações não são consideradas como sendo clinicamente relevantes, uma vez que não refletem uma alteração da taxa de filtração glomerular. Ocorreram aumentos da creatinina sérica às 4 semanas de tratamento e esta permaneceu estável durante 144 semanas. Nos estudos GS-US-380-1489 e GS-US-380-1490, a mediana (Q1, Q3) da creatinina sérica aumentou 0,11 (0,03; 0,19) mg/dl (9,7 [2,7; 16,8] μ mol/l), 0,11 (0,04; 0,19) mg/dl (9,7 [3,5; 16,8] μ mol/l) e 0,12 (0,06; 0,21) mg/dl (10,6 [5,3; 18,6] μ mol/l) desde o início do estudo até à semana 144 nos grupos de Biktarvy, abacavir/dolutegravir/lamivudina e dolutegravir + emtricitabina/tenofovir alafenamida, respetivamente. Não ocorreram descontinuações devido a reações adversas renais durante 144 semanas nos doentes que receberam Biktarvy nos estudos clínicos.

Alterações na bilirrubina

Nos estudos GS-US-380-1489 e GS-US-380-1490, foram observados aumentos da bilirrubina total em 17% dos doentes sem experiência terapêutica prévia que receberam Biktarvy durante 144 semanas. Os aumentos foram principalmente de Grau 1 (12%) e Grau 2 (4%) ($\geq 1,0$ a $2,5$ x limite superior do normal [LSN]) e não foram associados a reações adversas hepáticas ou outras anomalias laboratoriais relacionadas com o fígado. Cinco doentes que receberam Biktarvy tiveram aumentos da bilirrubina de Grau 3 (1%) que não foram considerados como estando relacionados com o medicamento do estudo. Não ocorreram descontinuações devido a reações adversas hepáticas durante 144 semanas nos estudos clínicos de Biktarvy.

População pediátrica

A segurança de Biktarvy foi avaliada em 50 adolescentes infetados pelo VIH-1 com 12 a < 18 anos de idade e com peso ≥ 35 kg até à semana 96 (fase principal de 48 semanas e extensão de 48 semanas), em 50 crianças com 6 a < 12 anos de idade e com peso ≥ 25 kg até à semana 96 (fase principal de 48 semanas e extensão de 48 semanas), e em 22 crianças com idade ≥ 2 anos de idade e com peso ≥ 14 e < 25 kg até à semana 24 num estudo clínico em regime aberto (GS-US-380-1474). Neste estudo, não foram observadas novas reações adversas em participantes pediátricos com idade igual ou superior a 2 anos que vivem com VIH-1 em comparação com participantes adultos que vivem com VIH-1. Não foram recolhidos dados de densidade mineral óssea neste estudo. Foram notificados casos de redução da DMO da coluna vertebral e do TBLH $\geq 4\%$ em doentes pediátricos a receber outros medicamentos contendo tenofovir alafenamida durante 48 semanas (ver secção 4.4).

Outras populações especiais

Doentes coinfectados com hepatite B

Em 16 doentes adultos coinfectados pelo VIH/VHB que receberam Biktarvy (8 doentes adultos com VIH/VHB sem experiência terapêutica prévia do estudo GS-US-380-1490; 8 doentes adultos com VIH/VHB suprimidos do Estudo GS-US-380-1878), o perfil de segurança de Biktarvy foi semelhante ao de doentes com monoinfeção pelo VIH-1 (ver secção 5.1).

Idosos

Os estudos GS-US-380-1844, GS-US-380-1878 e o estudo dedicado GS-US-380-4449 em doentes com idade ≥ 65 anos (avaliação de 86 indivíduos infetados pelo VIH-1 virologicamente suprimidos e idade ≥ 65 anos) incluíram 111 doentes com idade ≥ 65 anos que tomaram Biktarvy. Nestes doentes, não foram observadas diferenças no perfil de segurança de Biktarvy.

Doentes com compromisso renal

A segurança de emtricitabina + tenofovir alafenamida foi avaliada num estudo clínico aberto e de braço único (GS-US-292-1825), no qual 55 doentes infetados pelo VIH-1 virologicamente suprimidos com doença renal terminal ($\text{TFGe}_{\text{CG}} < 15 \text{ ml/min}$) sujeitos a hemodiálise crónica receberam emtricitabina + tenofovir alafenamida em associação com elvitegravir + cobicistate na forma de comprimido de associação de dose fixa durante 96 semanas. Numa fase de extensão do estudo GS-US-292-1825, 10 doentes mudaram para Biktarvy durante 48 semanas. Não foram identificadas reações adversas adicionais em doentes com doença renal terminal sujeitos a hemodiálise crónica neste estudo (ver secções 4.4 e 5.2).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação:

*Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)*

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Se ocorrer sobredosagem, o doente deve ser monitorizado para pesquisa de toxicidade (ver secção 4.8). O tratamento de uma sobredosagem com Biktarvy consiste em medidas gerais de suporte incluindo monitorização dos sinais vitais, assim como a observação do estado clínico do doente.

Não existe um antídoto específico para a sobredosagem com Biktarvy. Como o bictegravir apresenta uma ligação elevada às proteínas plasmáticas, é pouco provável que seja removido de forma significativa por hemodiálise ou por diálise peritoneal. A emtricitabina pode ser removida por hemodiálise, a qual remove aproximadamente 30% da dose de emtricitabina, durante um período de diálise de 3 horas, iniciada 1,5 horas após a administração da dose de emtricitabina. O tenofovir é removido de forma eficaz por hemodiálise com um coeficiente de extração de aproximadamente 54%. Desconhece-se se a emtricitabina ou o tenofovir podem ser eliminados por diálise peritoneal.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antiviral para uso sistêmico; antivirais para o tratamento de infecções por VIH, associações, código ATC: J05AR20

Mecanismo de ação e efeitos farmacodinâmicos

O bictegravir é um inibidor da transferência de cadeia da integrase (ITI) que se liga ao local ativo da integrase e bloqueia a etapa de transferência da cadeia da integração do ácido desoxirribonucleico (ADN) retroviral, que é essencial para o ciclo de replicação do VIH. O bictegravir possui atividade contra o VIH-1 e o VIH-2.

A emtricitabina é um inibidor nucleosídeo da transcriptase reversa (INTR) e um análogo da 2'-desoxicitidina. A emtricitabina é fosforilada por enzimas celulares para formar a emtricitabina trifosfato. A emtricitabina trifosfato inibe a replicação do VIH por incorporação no ADN viral através da transcriptase reversa (TR) do VIH, resultando na terminação da cadeia de ADN. A emtricitabina possui atividade contra o VIH-1, o VIH-2 e o VHB.

O tenofovir alafenamida é um inibidor nucleotídeo da transcriptase reversa (INtTR) e um pró-fármaco fosfonamidato do tenofovir (análogo da 2'-desoxiadenosina monofosfato). O tenofovir alafenamida é permeável nas células e, devido a um aumento da estabilidade plasmática e ativação intracelular através de hidrólise pela catepsina A, o tenofovir alafenamida é mais eficaz do que o tenofovir disoproxil em concentrar o tenofovir nas células mononucleares do sangue periférico (CsMSP) (incluindo os linfócitos e outras células alvo do VIH) e nos macrófagos. O tenofovir intracelular é subsequentemente fosforilado dando origem ao metabolito farmacologicamente ativo tenofovir difosfato. O tenofovir difosfato inibe a replicação do VIH por incorporação no ADN viral através da TR do VIH, o que resulta na terminação da cadeia de ADN. O tenofovir possui atividade contra o VIH-1, o VIH-2 e o VHB.

Atividade antiviral *in vitro*

A atividade antiviral do bictegravir contra isolados laboratoriais e clínicos do VIH-1 foi analisada em linhagens celulares linfoblastoides, CsMSP, monócitos/macrófagos primários e linfócitos T CD4+. Os valores da concentração efetiva 50% (CE₅₀) para o bictegravir encontravam-se no intervalo de < 0,05 nM a 6,6 nM. A CE₉₅ ajustada para as proteínas do bictegravir foi de 361 nM (0,162 µg/ml) para o VIH-1 do tipo selvagem. O bictegravir apresentou atividade antiviral em culturas celulares contra o grupo do VIH-1 (M, N, O), incluindo os subtipos A, B, C, D, E, F e G (os valores da CE₅₀ variaram de < 0,05 nM a 1,71 nM) e demonstrou atividade contra o VIH-2 (CE₅₀ = 1,1 nM).

A atividade antiviral de emtricitabina contra isolados laboratoriais e clínicos do VIH-1 foi analisada em linhagens celulares linfoblastoides, na linhagem celular MAGI CCR5 e nas CsMSP. Os valores da CE₅₀ para a emtricitabina encontravam-se no intervalo de 0,0013 µM a 0,64 µM. A emtricitabina apresentou atividade antiviral em culturas celulares contra os subtipos A, B, C, D, E, F e G do VIH-1 (os valores da CE₅₀ variaram de 0,007 µM a 0,075 µM) e demonstrou atividade contra o VIH-2 (os valores da CE₅₀ variaram de 0,007 µM a 1,5 µM).

A atividade antiviral de tenofovir alafenamida contra isolados laboratoriais e clínicos do VIH-1 subtipo B foi analisada em linhagens celulares linfoblastoides, CsMSP, monócitos/macrófagos primários e linfócitos T CD4+. Os valores da CE₅₀ para o tenofovir alafenamida encontravam-se no intervalo de 2,0 nM a 14,7 nM. O tenofovir alafenamida apresentou atividade antiviral em culturas celulares contra todos os grupos do VIH-1 (M, N, O), incluindo os subtipos A, B, C, D, E, F e G (os valores da CE₅₀ variaram de 0,10 nM a 12,0 nM) e demonstrou ter atividade contra o VIH-2 (os valores da CE₅₀ variaram de 0,91 nM a 2,63 nM).

Resistência

In vitro

Foram selecionados isolados de VIH-1 com suscetibilidade diminuída ao bictegravir em culturas celulares. Numa seleção emergiram as substituições de aminoácidos M50I e R263K e a suscetibilidade fenotípica ao bictegravir foi reduzida 1,3; 2,2 e 2,9 vezes para a M50I, R263K e M50I + R263K, respetivamente. Numa segunda seleção emergiram as substituições de aminoácidos T66I e S153F e a suscetibilidade fenotípica ao bictegravir alterou-se 0,4; 1,9 e 0,5 vezes para a T66I, S153F e T66I + S153F, respetivamente.

Foram selecionados isolados de VIH-1 com suscetibilidade diminuída à emtricitabina em culturas celulares e que tinham mutações M184V/I na TR do VIH-1.

Foram selecionados isolados de VIH-1 com suscetibilidade diminuída ao tenofovir alafenamida em culturas celulares e que tinham a mutação K65R na TR do VIH-1; para além disso, observou-se transitoriamente uma mutação K70E na TR do VIH-1. Os isolados do VIH-1 com a mutação K65R apresentam sensibilidade diminuída de baixo nível ao abacavir, emtricitabina, tenofovir e lamivudina. Estudos de seleção de resistência a fármacos *in vitro* com tenofovir alafenamida não demonstraram o desenvolvimento de alto nível de resistência após cultura prolongada.

In vivo

Em doentes sem experiência terapêutica prévia (estudos GS-US-380-1489 e GS-US-380-1490), até à semana 144 da fase em dupla ocultação ou às 96 semanas da fase de extensão em regime aberto, nenhum doente a receber Biktarvy, com ARN VIH-1 ≥ 200 cópias/ml aquando da confirmação da falência virológica ou na altura da descontinuação precoce do medicamento do estudo, apresentou VIH-1 com resistência genotípica ou fenotípica emergente do tratamento ao bictegravir, à emtricitabina ou ao tenofovir alafenamida na população de análise da resistência final ($n = 11$ com dados). No momento da entrada no estudo, um doente sem experiência terapêutica prévia tinha mutações preexistentes associadas a resistência a ITI (Q148H e G140S) e ARN VIH-1 < 50 cópias/ml da semana 4 à semana 144. Além disso, 6 doentes tinham a mutação preexistente associada a resistência a ITI T97A. Todos os doentes tinham ARN VIH-1 < 50 cópias/ml na semana 144 ou na última visita.

Em doentes virológicamente suprimidos (estudos GS-US-380-1844 e GS-US-380-1878), nenhum doente a receber Biktarvy, com ARN VIH-1 ≥ 200 cópias/ml aquando da confirmação da falência virológica, na semana 48 ou na altura da descontinuação precoce do medicamento do estudo, apresentou VIH-1 com resistência genotípica ou fenotípica emergente do tratamento ao bictegravir, à emtricitabina ou ao tenofovir alafenamida na população de análise da resistência final ($n = 2$).

Resistência cruzada

A suscetibilidade ao bictegravir foi testada contra 64 isolados clínicos resistentes a ITI (20 com uma única substituição e 44 com 2 ou mais substituições). Destes, todos os isolados com mutações únicas ou duplas sem a Q148H/K/R e 10 dos 24 isolados com a Q148H/K/R com substituições adicionais associadas a resistência a ITI tinham uma suscetibilidade $\leq 2,5$ vezes diminuída ao bictegravir; foi encontrada uma suscetibilidade $> 2,5$ vezes diminuída ao bictegravir em 14 dos 24 isolados com substituições G140A/C/S e Q148H/R/K na integrase. Destes, 9 dos 14 isolados tinham mutações adicionais em L74M, T97A ou E138A/K. Num estudo separado, mutantes dirigidos ao local com a G118R e T97A+G118R tinham uma suscetibilidade 3,4 e 2,8 vezes diminuída ao bictegravir, respetivamente. A relevância destes dados de resistência cruzada *in vitro* para a prática clínica permanece por estabelecer.

O bictegravir demonstrou atividade antiviral equivalente contra clones mutantes de VIH-1: 5 resistentes a inibidores não nucleosídeos da transcriptase inversa (INNTR), 3 resistentes a INTR e 4 resistentes a inibidores da protease (IP), comparativamente com a estirpe selvagem.

Os vírus resistentes à emtricitabina com a substituição M184V/I apresentaram resistência cruzada à lamivudina, mas retiveram a sensibilidade à didanosina, estavudina, tenofovir e à zidovudina.

As mutações K65R e K70E resultam numa suscetibilidade diminuída ao abacavir, didanosina, lamivudina, emtricitabina e tenofovir, mas retêm a sensibilidade à zidovudina. O VIH-1 resistente a multinucleósidos com uma mutação T69S com inserção dupla ou com um complexo de mutações Q151M, incluindo a K65R apresentou suscetibilidade diminuída ao tenofovir alafenamida.

Dados clínicos

A eficácia e a segurança de Biktarvy em adultos infetados pelo VIH-1, sem experiência terapêutica prévia baseiam-se em dados de 48 semanas e de 144 semanas de dois estudos aleatorizados, em dupla ocultação, controlados com controlo ativo, o GS-US-380-1489 (n = 629) e o GS-US-380-1490 (n = 645). Além disso, estão disponíveis dados adicionais de eficácia e segurança provenientes de adultos que receberam Biktarvy em regime aberto durante mais 96 semanas após a semana 144 numa fase de extensão opcional destes estudos (n = 1025).

A eficácia e a segurança de Biktarvy em adultos infetados pelo VIH-1 virologicamente suprimidos baseiam-se em dados de 48 semanas de um estudo aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com controlo ativo, o GS-US-380-1844 (n=563) e de um estudo aleatorizado, em regime aberto, controlado com controlo ativo, o GS-US-380-1878 (n=577).

Doentes com infeção pelo VIH-1 sem experiência terapêutica prévia

No estudo GS-US-380-1489, os doentes foram aleatorizados segundo um rácio 1:1 para receberem bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida (B/F/TAF) (n = 314) ou abacavir/dolutegravir/lamivudina (600/50/300 mg) (n = 315) uma vez por dia. No estudo GS-US-380-1490, os doentes foram aleatorizados segundo um rácio 1:1 para receberem B/F/TAF (n = 320) ou dolutegravir + emtricitabina/tenofovir alafenamida (50+200/25 mg) (n = 325) uma vez por dia.

Nos estudos GS-US-380-1489 e GS-US-380-1490, a média da idade era de 35 anos (intervalo 18-77), 89% eram do sexo masculino, 58% eram caucasianos, 33% eram negros e 3% eram asiáticos. Vinte e quatro por cento (24%) dos doentes foram identificados como hispânicos/latinos. A prevalência dos diferentes subtipos foi comparável entre os três grupos de tratamento, com predominância do subtipo B em ambos os grupos; 11% eram de outros subtipos que não o subtipo B. O ARN VIH-1 plasmático inicial médio era de 4,4 log₁₀ cópias/ml (intervalo 1,3-6,6). A contagem inicial média de células CD4+ era de 460 células/mm³ (intervalo 0-1.636) e 11% tinham contagens de células CD4+ inferiores a 200 células/mm³. Dezoito por cento dos doentes tinham cargas virais iniciais superiores a 100.000 cópias/ml. Em ambos os estudos, os doentes foram estratificados segundo o ARN VIH-1 inicial (igual ou inferior a 100.000 cópias/ml, superior a 100.000 cópias/ml a igual ou inferior a 400.000 cópias/ml ou superior a 400.000 cópias/ml), por contagem de células CD4+ (inferior a 50 células/μl, 50-199 células/μl ou igual ou superior a 200 células/μl) e por região (EUA ou fora dos EUA).

Os resultados do tratamento dos estudos GS-US-380-1489 e GS-US-380-1490 às 48 semanas e às 144 semanas estão apresentados na Tabela 3.

Tabela 3: Resultados virológicos agrupados dos estudos GS-US-380-1489 e GS-US-380-1490 nas semanas 48^a e 144^b

	Semana 48			Semana 144		
	B/F/TAF (n = 634) ^c	ABC/DTG/ 3TC (n = 315) ^d	DTG + F/TAF (n = 325) ^e	B/F/TAF (n = 634) ^c	ABC/DTG/ 3TC (n = 315) ^d	DTG + F/TAF (n = 325) ^e
ARN VIH-1 < 50 cópias/ml	91%	93%	93%	82%	84%	84%
Diferença entre tratamentos (IC 95%) B/F/TAF vs. Comparador	-	-2,1% (-5,9% a 1,6%)	-1,9% (-5,6% a 1,8%)	-	-2,7% (-7,8% a 2,4%)	-1,9% (-7,0% a 3,1%)

	Semana 48			Semana 144		
	B/F/TAF (n = 634) ^c	ABC/DTG/ 3TC (n = 315) ^d	DTG + F/TAF (n = 325) ^e	B/F/TAF (n = 634) ^c	ABC/DTG/ 3TC (n = 315) ^d	DTG + F/TAF (n = 325) ^e
ARN VIH-1 ≥ 50 cópias/ml^f	3%	3%	1%	3%	3%	3%
Sem dados virológicos na janela da semana 48 ou 144	6%	4%	6%	16%	13%	13%
Medicamento do estudo descontinuado devido a um AA ou morte ^g	<1%	1%	1%	2%	2%	3%
Medicamento do estudo descontinuado devido a outras razões e último ARN VIH-1 disponível < 50 cópias/ml ^h	4%	3%	4%	13%	11%	9%
Falta de dados durante a janela embora em tratamento com o medicamento do estudo	2%	<1%	1%	1%	<1%	1%
Proporção (%) de doentes com ARN VIH-1 < 50 cópias/ml por subgrupo						
Por carga viral inicial ≤ 100.000 cópias/ml	92%	94%	93%	82%	86%	84%
> 100.000 cópias/ml	87%	90%	94%	79%	74%	83%
Por contagem inicial de células CD4 ⁺ < 200 células/mm ³	90%	81%	100%	80%	69%	91%
≥ 200 células/mm ³	91%	94%	92%	82%	86%	83%
ARN VIH-1 < 20 cópias/ml	85%	87%	87%	78%	82%	79%

ABC = abacavir DTG = dolutegravir 3TC = lamivudina F/TAF = emtricitabina/tenofovir alafenamida.

a A janela da semana 48 encontrava-se entre o dia 295 e 378 (inclusive).

b A janela da semana 144 encontrava-se entre o dia 967 e 1050 (inclusive).

c Agrupado do estudo GS-US-380-1489 (n = 314) e do estudo GS-US-380-1490 (n = 320).

d Estudo GS-US-380-1489.

e Estudo GS-US-380-1490.

f Inclui doentes que tinham ≥ 50 cópias/ml na janela da semana 48 ou da semana 144; doentes que descontinuaram precocemente devido a falta ou perda de eficácia (n = 0); doentes que descontinuaram por outras razões diferentes de um acontecimento adverso (AA), morte ou falta ou perda de eficácia (B/F/TAF n = 12 e 15; ABC/DTG/3TC n = 2 e 7; DTG+F/TAF n = 3 e 6, nas semanas 48 e 144, respetivamente) e que na altura da interrupção tinham um valor viral ≥ 50 cópias/ml.

g Inclui doentes que descontinuaram devido a um AA ou morte em qualquer ponto de tempo ao longo de toda a janela de tempo desde o Dia 1 se resultasse na ausência de dados virológicos em tratamento durante a janela especificada.

h Inclui doentes que descontinuaram por outras razões diferentes de um AA, morte ou falta ou perda de eficácia; por exemplo, retiraram o consentimento, perdidos para o seguimento, etc.

B/F/TAF foi não inferior em atingir o ARN VIH-1 < 50 cópias/ml na semana 48 e na semana 144 em comparação com abacavir/dolutegravir/lamivudina e com dolutegravir + emtricitabina/ tenofovir alafenamida, respetivamente. Os resultados do tratamento entre os grupos de tratamento foram semelhantes nos subgrupos de idade, sexo, raça, carga viral inicial, contagem inicial de células CD4⁺ e região.

Nos estudos GS-US-380-1489 e GS-US-380-1490, o aumento médio na contagem de células CD4⁺ desde o início do estudo até à semana 144 foi de 288, 317 e 289 células/mm³ nos grupos agrupados de

B/F/TAF, abacavir/dolutegravir/lamivudina e dolutegravir + emtricitabina/tenofovir alafenamida, respetivamente.

Na fase de extensão opcional em regime aberto de 96 semanas dos estudos GS-US-380-1489 e GS-US-380-1490, foram alcançadas e mantidas taxas elevadas de supressão virológica.

Doentes com infeção pelo VIH-1 com supressão virológica

No estudo GS-US-380-1844, avaliou-se a eficácia e a segurança da mudança de de um regime de dolutegravir + abacavir/lamivudina ou abacavir/dolutegravir/lamivudina para B/F/TAF num estudo aleatorizado, em dupla ocultação, realizado em adultos infetados pelo VIH-1 virologicamente suprimidos (ARN VIH-1 < 50 cópias/ml) (n = 563). Os doentes tinham de estar estavelmente suprimidos (ARN VIH-1 < 50 cópias/ml) com o seu regime inicial durante, pelo menos, 3 meses antes da entrada no estudo. Os doentes foram aleatorizados segundo um rácio 1:1 para mudarem para B/F/TAF no início do estudo (n = 282) ou para permanecerem no seu regime antirretrovírico inicial (n = 281). Os doentes tinham uma média de idade de 45 anos (intervalo 20-71), 89% eram do sexo masculino, 73% eram caucasianos e 22% eram negros. Dezassete por cento (17%) dos doentes foram identificados como hispânicos/latinos. A prevalência dos diferentes subtipos de VIH-1 foi comparável entre os grupos de tratamento, com predominância do subtipo B em ambos os grupos; 5% eram de outros subtipos que não o subtipo B. A contagem média inicial de células CD4+ era de 723 células/mm³ (intervalo 124-2.444).

No estudo GS-US-380-1878, avaliou-se a eficácia e a segurança da mudança de abacavir/lamivudina ou emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (200/300 mg) mais atazanavir ou darunavir (potenciado com cobicistate ou ritonavir) para B/F/TAF num estudo aleatorizado, em regime aberto, realizado em adultos infetados pelo VIH-1 virologicamente suprimidos (n = 577). Os doentes tinham de estar estavelmente suprimidos com o seu regime inicial durante, pelo menos, 6 meses antes da entrada no estudo e não podiam ter sido tratados anteriormente com qualquer ITI. Os doentes foram aleatorizados segundo um rácio 1:1 para mudarem para B/F/TAF (n = 290) ou para permanecerem no seu regime antirretrovírico inicial (n = 287). Os doentes tinham uma média de idade de 46 anos (intervalo 20-79), 83% eram do sexo masculino, 66% eram caucasianos e 26% eram negros. Dezanove por cento (19%) dos doentes foram identificados como hispânicos/latinos. A contagem média inicial de células CD4+ era de 663 células/mm³ (intervalo 62-2.582). A prevalência dos diferentes subtipos era comparável entre os grupos de tratamento, com predominância do subtipo B em ambos os grupos; 11% eram de outros subtipos que não o subtipo B. Os doentes foram estratificados segundo o seu regime de tratamento anterior. Na fase de seleção, 15% dos doentes estavam a receber abacavir/lamivudina mais atazanavir ou darunavir (potenciado com cobicistate ou ritonavir) e 85% dos doentes estavam a receber emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato mais atazanavir ou darunavir (potenciado com cobicistate ou ritonavir).

Os resultados do tratamento dos estudos GS-US-380-1844 e GS-US-380-1878 até à Semana 48 estão apresentados na Tabela 4.

Tabela 4: Resultados virológicos dos estudos GS-US-380-1844 e GS-US-380-1878 na semana 48^a

	Estudo GS-US-380-1844		Estudo GS-US-380-1878	
	B/F/TAF (n = 282)	ABC/DTG/3T C (n = 281)	B/F/TAF (n = 290)	Regime inicial à base de ATV ou DRV (n = 287)
ARN VIH-1 < 50 cópias/ml	94%	95%	92%	89%
Diferença entre tratamentos (IC 95%)	-1,4% (-5,5% a 2,6%)		3,2% (-1,6% a 8,2%)	
ARN VIH-1 ≥ 50 cópias/ml^b	1%	< 1%	2%	2%
Diferença entre tratamentos (IC 95%)	0,7% (-1,0% a 2,8%)		0,0% (-2,5% a 2,5%)	
Sem dados virológicos na janela da semana 48	5%	5%	6%	9%
Medicamento do estudo descontinuado devido a um AA ou morte e último ARN VIH-1 disponível < 50 cópias/ml	2%	1%	1%	1%

	Estudo GS-US-380-1844		Estudo GS-US-380-1878	
	B/F/TAF (n = 282)	ABC/DTG/3TC (n = 281)	B/F/TAF (n = 290)	Regime inicial à base de ATV ou DRV (n = 287)
Medicamento do estudo descontinuado devido a outras razões e último ARN VIH-1 disponível < 50 cópias/ml ^c	2%	3%	3%	7%
Falta de dados durante a janela embora em tratamento com o medicamento do estudo	2%	1%	2%	2%

ABC = abacavir ATV = atazanavir DRV = darunavir DTG = dolutegravir 3TC = lamivudina

a A janela da semana 48 encontrava-se entre o dia 295 e 378 (inclusive).

b Inclui doentes que tinham ≥ 50 cópias/ml na janela da semana 48; doentes que descontinuaram precocemente devido a falta ou perda de eficácia; doentes que descontinuaram por outras razões diferentes de falta ou perda de eficácia e que na altura da interrupção tinham um valor viral ≥ 50 cópias/ml.

c Inclui doentes que descontinuaram por outras razões diferentes de um AA, morte ou falta ou perda de eficácia; por exemplo, retiraram o consentimento, perdidos para o seguimento, etc.

B/F/TAF foi não inferior em relação ao regime de controlo em ambos os estudos. Os resultados do tratamento entre os grupos de tratamento foram semelhantes nos subgrupos de idade, sexo, raça e região.

No estudo GS-US-380-1844, a alteração média na contagem de células CD4+ desde o início do estudo até à semana 48 foi de -31 células/mm³ nos doentes que mudaram para B/F/TAF e de 4 células/mm³ nos doentes que permaneceram no regime abacavir/dolutegravir/lamivudina. No estudo GS-US-380-1878, a alteração média na contagem de células CD4+ desde o início do estudo até à semana 48 foi de 25 células/mm³ nos doentes que mudaram para B/F/TAF e de 0 células/mm³ nos doentes que permaneceram no seu regime inicial.

Doentes coinfectados pelo VIH e VHB

O número de doentes coinfectados pelo VIH e VHB tratados com B/F/TAF é limitado. No estudo GS-US-380-1490, 8 doentes com coinfeção por VIH/VHB no início do estudo foram aleatorizados para receber B/F/TAF. Na semana 48, 7 doentes apresentavam supressão do VHB (ADN VHB < 29 UI/ml) e ARN VIH-1 < 50 cópias/ml. Um doente tinha dados em falta quanto ao ADN VHB na semana 48. Na semana 144, 5 doentes apresentavam supressão do VHB e ARN VIH-1 < 50 cópias/ml. Três doentes tinham dados em falta quanto ao ADN VHB na semana 144 (1 perdido para o seguimento desde a semana 48, 1 perdido para o seguimento depois da semana 72 e 1 perdido para o seguimento depois da semana 120).

No estudo GS-US-380-1878, na semana 48, 100% (8/8) dos doentes coinfectados por VIH/VHB no início do estudo no braço de B/F/TAF mantiveram ADN VHB < 29 UI/ml (em falta = análise excluída) e ARN VIH < 50 cópias/ml.

População pediátrica

No estudo GS-US-380-1474, foram avaliadas a farmacocinética, a segurança e a eficácia de B/F/TAF em crianças e adolescentes com VIH virologicamente suprimidos com idade entre os 12 e < 18 anos (≥ 35 kg) (n = 50), com idade entre 6 e < 12 anos (≥ 25 kg) (n = 50) e, com idade ≥ 2 anos (≥ 14 a < 25 kg) (n = 22).

Coorte 1: adolescentes virologicamente suprimidos (n = 50; 12 a < 18 anos; ≥ 35 kg)

Os doentes na coorte 1 tinham uma idade média de 14 anos (intervalo: 12 a 17) e um peso médio no início do estudo de 51,7 kg (intervalo: 35 a 123), 64% eram do sexo feminino, 27% eram asiáticos e 65% eram negros. No início do estudo, a contagem mediana de células CD4+ era de 750 células/mm³ (intervalo: 337 a 1207) e a CD4+% mediana era de 33% (intervalo: 19% a 45%).

Depois de mudar para B/F/TAF, 98% (49/50) dos doentes na coorte 1 permaneceram suprimidos (ARN VIH-1 < 50 cópias/ml) na semana 48. A alteração média desde o início do estudo na contagem de células CD4+ na semana 48 foi de -22 células/mm³. Dois dos 50 participantes cumpriram os

critérios para inclusão na população para análise de resistência até à semana 48. Não foi detetada resistência emergente a B/F/TAF até à semana 48.

Coorte 2: crianças virológicamente suprimidas (n = 50; 6 a < 12 anos; ≥ 25 kg)

Os doentes na coorte 2 tinham uma idade média de 10 anos (intervalo: 6 a 11) e um peso médio no início do estudo de 31,9 kg (intervalo: 25 a 69), 54% eram do sexo feminino, 22% eram asiáticos e 72% eram negros. No início do estudo, a contagem mediana de células CD4⁺ era de 898 células/mm³ (intervalo: 390 a 1991) e a CD4⁺% mediana era de 37% (intervalo: 19% a 53%).

Depois de mudar para B/F/TAF, 98% (49/50) dos doentes na coorte 2 permaneceram suprimidos (ARN VIH-1 < 50 cópias/ml) na semana 48. A alteração média desde o início do estudo na contagem de células CD4⁺ na semana 48 foi de -40 células/mm³. Nenhum doente se qualificou para análise de resistência até à semana 48.

Coorte 3: crianças virológicamente suprimidas (n = 22; ≥ 2 anos; ≥ 14 kg a < 25 kg)

Os doentes na coorte 3 tinham uma idade média de 5 anos (intervalo: 3 a 9) e um peso médio no início do estudo de 18,8 kg (intervalo: 14 a 24), 50% eram do sexo feminino, 23% eram asiáticos e 73% eram negros. No início do estudo, a contagem mediana de células CD4⁺ era de 962 células/mm³ (intervalo: 365 a 1986) e a CD4⁺% mediana era de 32% (intervalo: 24% a 46%).

Depois de mudar para B/F/TAF, 91% (20/22) dos doentes na coorte 3 permaneceram suprimidos (ARN VIH-1 < 50 cópias/ml) na semana 24. A alteração média desde o início do estudo na contagem de células CD4⁺ na semana 24 foi de -126 células/mm³ e a alteração média na CD4⁺% desde o início do estudo até à semana 24 foi de 0,2% (intervalo: -7,7% a 7,5%). Nenhum doente se qualificou para análise de resistência até à semana 24.

A Agência Europeia de Medicamentos deferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Biktarvy em um ou mais subgrupos da população pediátrica para o tratamento da infeção humana pelo VIH-1 (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

O bictegravir é absorvido após administração oral com as concentrações plasmáticas máximas a ocorrerem 2,0-4,0 horas após a administração de B/F/TAF. Em relação ao estado de jejum, a administração de B/F/TAF com uma refeição com teor em gorduras moderado (~600 kcal, 27% de gordura) ou elevado (~800 kcal, 50% de gordura) resultou num aumento da AUC (24%) do bictegravir. Esta alteração modesta não é considerada como sendo clinicamente significativa e B/F/TAF pode ser administrado com ou sem alimentos.

Após a administração oral de B/F/TAF com ou sem alimentos em adultos infetados pelo VIH-1, os parâmetros farmacocinéticos médios (CV%) de doses múltiplas de bictegravir foram:

$C_{\max} = 6,15 \mu\text{g/ml}$ (22,9%), $AUC_{\tau} = 102 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (26,9%) e $C_{\text{vale}} = 2,61 \mu\text{g/ml}$ (35,2%).

A emtricitabina é rápida e extensamente absorvida após administração oral, com as concentrações plasmáticas máximas a ocorrerem 1,5-2,0 horas após a administração de B/F/TAF. A biodisponibilidade absoluta média da emtricitabina sob a forma de cápsulas de 200 mg foi de 93%. A exposição sistémica à emtricitabina não foi afetada quando a emtricitabina foi administrada com alimentos e B/F/TAF pode ser administrado com ou sem alimentos.

Após a administração oral de B/F/TAF com ou sem alimentos em adultos infetados pelo VIH-1, os parâmetros farmacocinéticos médios (CV%) de doses múltiplas de emtricitabina foram:

$C_{\max} = 2,13 \mu\text{g/ml}$ (34,7%), $AUC_{\tau} = 12,3 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (29,2%) e $C_{\text{vale}} = 0,096 \mu\text{g/ml}$ (37,4%).

O tenofovir alafenamida é rapidamente absorvido após administração oral, com as concentrações plasmáticas máximas a ocorrerem 0,5-2,0 horas após a administração de B/F/TAF. Em relação ao

estado de jejum, a administração de tenofovir alafenamida com uma refeição com teor em gorduras moderado (~600 kcal, 27% de gordura) ou elevado (~800 kcal, 50% de gordura) resultou num aumento da AUC_{final} de 48% e 63%, respetivamente. Estas alterações modestas não são consideradas como sendo clinicamente significativas e B/F/TAF pode ser administrado com ou sem alimentos.

Após a administração oral de B/F/TAF com ou sem alimentos em adultos infetados pelo VIH-1, os parâmetros farmacocinéticos médios (CV%) de doses múltiplas de tenofovir alafenamida foram: C_{max} = 0,121 µg/ml (15,4%) e AUC_{tau} = 0,142 µg•h/ml (17,3%).

Distribuição

A ligação *in vitro* do bictegravir às proteínas plasmáticas humanas foi > 99% (fração livre ~0,25%). A razão *in vitro* da concentração de bictegravir entre sangue e plasma humanos foi de 0,64.

A ligação *in vitro* da emtricitabina às proteínas plasmáticas humanas foi < 4% e independente da concentração dentro do intervalo 0,02 -200 µg/ml. Na concentração plasmática máxima, a razão das concentrações médias da emtricitabina entre plasma e sangue foi de ~1,0 e a razão das concentrações médias da emtricitabina entre sémen e plasma foi de ~4,0.

A ligação *in vitro* do tenofovir às proteínas plasmáticas humanas é < 0,7% e é independente da concentração no intervalo de 0,01-25 µg/ml. A ligação *ex-vivo* de tenofovir alafenamida às proteínas plasmáticas humanas, em amostras recolhidas durante os estudos clínicos, foi de aproximadamente 80%.

Biotransformação

O metabolismo é a principal via de depuração do bictegravir no ser humano. Estudos de fenotipagem *in vitro* demonstraram que o bictegravir é metabolizado principalmente pelo CYP3A e a UGT1A1. Após a administração de uma dose oral única de [¹⁴C]-bictegravir, ~60% da dose nas fezes incluía o fármaco inalterado, o conjugado desfluoro-hidroxi-BIC-cisteína e outros metabolitos oxidativos *minor*. Trinta e cinco por cento da dose foi recuperada na urina e consistia principalmente do glucurónido do bictegravir e de outros metabolitos oxidativos *minor* e dos seus conjugados de fase II. A depuração renal do fármaco inalterado foi mínima.

Após a administração de [¹⁴C]-emtricitabina, a recuperação completa da dose de emtricitabina foi efetuada na urina (~86%) e nas fezes (~14%). Treze por cento da dose foi recuperada na urina sob a forma de três metabolitos putativos. A biotransformação da emtricitabina incluí a oxidação da fração tiol para formar os diastereoisómeros 3'-sulfóxido (~9% da dose) e a conjugação com o ácido glucurónico para formar o 2'-O-glucurónido (~4% da dose). Não foram identificados outros metabolitos.

O metabolismo é uma via de eliminação principal para o tenofovir alafenamida no ser humano, sendo responsável por > 80% de uma dose oral. Estudos *in vitro* demonstraram que o tenofovir alafenamida é metabolizado dando origem ao tenofovir (metabolito principal) pela catepsina A nas CsMSP (incluindo os linfócitos e outras células alvo do VIH) e macrófagos; e pela carboxilesterase-1 nos hepatócitos. *In vivo*, o tenofovir alafenamida é hidrolisado nas células, de modo a formar tenofovir (metabolito principal), o qual é fosforilado dando origem ao metabolito ativo tenofovir difosfato. Em estudos clínicos no ser humano, uma dose oral de 25 mg de tenofovir alafenamida resultou em concentrações de tenofovir difosfato > 4 vezes superiores nas CsMSP e concentrações > 90% inferiores de tenofovir no plasma em comparação com uma dose oral de 245 mg de tenofovir disoproxil.

Eliminação

O bictegravir é eliminado principalmente através de metabolismo hepático. A excreção renal do bictegravir intacto é uma via menor (~1% da dose). A semivida plasmática do bictegravir foi de 17,3 horas.

A emtricitabina é excretada principalmente pelos rins, tanto por filtração glomerular como por secreção tubular ativa. A semivida plasmática da emtricitabina foi de aproximadamente 10 horas.

O tenofovir alafenamida é eliminado após o metabolismo para tenofovir. O tenofovir alafenamida e o tenofovir têm uma semivida plasmática mediana de 0,51 e 32,37 horas, respetivamente. O tenofovir é eliminado do organismo pelos rins, tanto por filtração glomerular como por secreção tubular ativa. A excreção renal do tenofovir alafenamida intacto é uma via menor em que menos de 1% da dose é eliminada na urina.

Linearidade

A farmacocinética de doses múltiplas do bictegravir é proporcional à dose ao longo do intervalo de doses de 25 mg a 100 mg. A farmacocinética de doses múltiplas da emtricitabina é proporcional à dose ao longo do intervalo de doses de 25 mg a 200 mg. A exposição ao tenofovir alafenamida é proporcional à dose ao longo do intervalo de doses de 8 mg a 125 mg.

Outras populações especiais

Compromisso hepático

Não se observaram alterações clinicamente relevantes na farmacocinética do bictegravir em indivíduos com compromisso hepático moderado. A farmacocinética da emtricitabina não foi estudada em indivíduos com compromisso hepático; contudo, a emtricitabina não é significativamente metabolizada pelas enzimas hepáticas, pelo que o impacto do compromisso hepático deve ser limitado. Não se observaram alterações clinicamente relevantes na farmacocinética do tenofovir alafenamida ou do seu metabolito tenofovir em doentes com compromisso hepático ligeiro, moderado ou grave.

Compromisso renal:

Compromisso renal grave (depuração da creatinina estimada ≥ 15 e < 30 ml/minuto)

Não se observaram diferenças clinicamente relevantes na farmacocinética do bictegravir, tenofovir alafenamida ou tenofovir entre indivíduos saudáveis e indivíduos com compromisso renal grave (ClCr estimada ≥ 15 ml/min e < 30 ml/min) em estudos de fase 1. Num estudo de fase 1 separado com emtricitabina apenas, a exposição sistémica média da emtricitabina foi mais elevada em doentes com compromisso renal grave (ClCr < 30 ml/min) ($33,7 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$) do que em indivíduos com função renal normal ($11,8 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$). A segurança de Biktarvy não foi estabelecida em indivíduos com depuração da creatinina estimada ≥ 15 ml/min e < 30 ml/min.

Doença renal terminal (depuração da creatinina estimada < 15 ml/min)

As exposições à emtricitabina e tenofovir nos 12 doentes com doença renal terminal (ClCr estimada < 15 ml/min) sujeitos a hemodiálise crónica que receberam emtricitabina + tenofovir alafenamida em associação com elvitegravir + cobicistate na forma de comprimido de associação de dose fixa no estudo GS-US-292-1825 foram significativamente mais elevadas do que as observadas nos doentes com função renal normal. Não foram observadas diferenças clinicamente relevantes na farmacocinética de tenofovir alafenamida nos doentes com doença renal terminal sujeitos a hemodiálise crónica comparativamente com a dos doentes com função renal normal. Na fase de extensão do estudo GS-US-292-1825, foi observada uma C_{vale} de bictegravir mais baixa em doentes com doença renal terminal que receberam Biktarvy comparativamente com a dos doentes com função renal normal, mas esta diferença não foi considerada clinicamente relevante. Não foram identificadas reações adversas adicionais nos doentes com doença renal terminal sujeitos a hemodiálise crónica neste estudo (ver secção 4.8).

Não existem dados de farmacocinética sobre bictegravir, emtricitabina ou tenofovir alafenamida em doentes com doença renal terminal (ClCr estimada < 15 ml/min) não sujeitos a hemodiálise crónica. A segurança de Biktarvy não foi estabelecida nestes doentes.

Idade, sexo e raça

A farmacocinética do bictegravir, da emtricitabina e do tenofovir não foi totalmente avaliada nos idosos (≥ 65 anos de idade). As análises populacionais utilizando dados de farmacocinética agrupados de estudos em adultos não identificaram quaisquer diferenças clinicamente relevantes devido à idade, sexo ou raça nas exposições do bictegravir, emtricitabina ou do tenofovir alafenamida.

População pediátrica

A C_{max} média de bictegravir e as exposições de emtricitabina e tenofovir alafenamida (AUC e/ou C_{max}) alcançadas em 50 crianças com idade entre 6 e < 12 anos (≥ 25 kg) que receberam a dose de 50 mg/200 mg/25 mg de B/F/TAF e em 22 crianças com idade ≥ 2 anos (≥ 14 a < 25 kg) que receberam a dose de 30 mg/120 mg/15 mg de B/F/TAF no estudo GS-US-380-1474 foram geralmente mais elevadas do que as exposições em adultos. As exposições de bictegravir, emtricitabina, tenofovir alafenamida e tenofovir em crianças, adolescentes e adultos são apresentadas na Tabela 5.

Tabela 5: Exposições de bictegravir, emtricitabina, tenofovir alafenamida e tenofovir em crianças, adolescentes e adultos

	Crianças com idade ≥ 2 anos ≥ 14 a < 25 kg ^a	Crianças com idade entre 6 e < 12 anos ≥ 25 kg ^a	Adolescentes com idade entre 12 e < 18 anos ≥ 35 kg ^a	Adultos ^b
	B/F/TAF (30 mg/120 mg/15 mg)	B/F/TAF (50 mg/200 mg/25 mg)		
	n = 12	n = 25	n = 24	n = 77
BIC				
AUC _{tau} (ng•h/ml)	108 364,5 (22,9)	121 034,2 (36,4)	109 668,1 (30,6)	94 227,1 (34,7)
C _{max} (ng/ml)	10 040,0 (19,9)	10 988,8 (28,3)	8 087,1 (29,9)	6 801,6 (30,1)
C _{tau} (ng/ml)	1 924,5 (78,3) ^c	2 366,6 (78,8) ^d	2 327,4 (48,6)	2 256,7 (47,3) ^e
FTC				
AUC _{tau} (ng•h/ml)	14 991,2 (21,9)	17 565,1 (36,9)	13 579,1 (21,7)	12 293,6 (29,2)
C _{max} (ng/ml)	3 849,2 (34,7)	3 888,4 (31,0)	2 689,2 (34,0)	2 127,0 (34,7)
C _{tau} (ng/ml)	210,3 (242,9) ^c	226,7 (322,8) ^d	64,4 (25,0)	96,0 (37,4) ^h
TAF				
AUC _{tau} (ng•h/ml)	305,4 (42,6)	434,5 (94,9) ^c	347,9 (113,2) ^f	229,3 (63,0)
C _{max} (ng/ml)	413,8 (31,0)	581,8 (99,9) ^d	333,9 (110,6)	276,5 (62,4)
C _{tau} (ng/ml)	N/A	N/A	N/A	N/A
TFV				
AUC _{tau} (ng•h/ml)	326,6 (23,8)	427,7 (28,5)	333,5 (31,5)	292,6 (27,4) ⁱ
C _{max} (ng/ml)	21,9 (29,2)	35,5 (89,0)	24,0 (64,2)	15,2 (26,1) ⁱ
C _{tau} (ng/ml)	10,3 (30,5) ^c	14,0 (30,2) ^d	11,1 (32,4)	10,6 (28,5) ⁱ

BIC = bictegravir; FTC = emtricitabina; TAF = tenofovir alafenamida fumarato; TFV = tenofovir

N/A = não aplicável; %CV = coeficiente de variação percentual

Os dados são apresentados como média (%CV).

a Dados de farmacocinética intensiva provenientes do estudo GS-US-380-1474

b Dados de farmacocinética intensiva provenientes dos estudos GS-US-380-1489, GS-US-380-1490, GS-US-380-1844, GS-US-380-1878 para exposições farmacocinéticas de BIC, FTC e TAF e dados de farmacocinética populacional provenientes dos estudos GS-US-292-0104 e GS-US-292-0111 para exposições farmacocinéticas de TFV

c n = 11

d n = 24

e n = 22

f n = 23

g n = 75

h n = 74

i n = 841

5.3 Dados de segurança pré-clínica

O bictegravir não foi mutagénico nem clastogénico em estudos convencionais de genotoxicidade.

O bictegravir não foi carcinogénico num estudo de 6 meses em ratinhos transgénicos rasH2 (com doses até 100 mg/kg/dia nos machos e de 300 mg/kg/dia nas fêmeas, as quais resultaram em exposições de aproximadamente 15 e 23 vezes, nos machos e fêmeas, respetivamente, a exposição no ser humano com a dose humana recomendada) e nem num estudo de 2 anos em ratos (com doses até 300 mg/kg/dia), as quais resultaram em exposições de aproximadamente 31 vezes a exposição no ser humano.

Os estudos de bictegravir em macacos revelaram que o fígado é o principal órgão alvo da toxicidade. Foi descrita toxicidade hepatobiliar num estudo de 39 semanas com uma dose de 1.000 mg/kg/dia, a qual resultou em exposições de aproximadamente 16 vezes a exposição no ser humano com a dose humana recomendada e que era parcialmente reversível após um período de recuperação de 4 semanas.

Estudos em animais com bictegravir não demonstraram evidência de teratogenicidade ou um efeito na função reprodutora. Na descendência de ratos e coelhos fêmea tratadas com bictegravir durante a gravidez, não se registaram efeitos toxicologicamente significativos nos parâmetros de avaliação do desenvolvimento.

Os dados não clínicos com a emtricitabina não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico, toxicidade reprodutiva e desenvolvimento. A emtricitabina tem demonstrado um baixo potencial carcinogénico no ratinho e no rato.

Os estudos não clínicos de tenofovir alafenamida no rato e no cão revelaram que o osso e o rim são os órgãos alvo primários de toxicidade. A toxicidade óssea foi observada como redução da densidade mineral óssea no rato e no cão, com exposições de tenofovir, pelo menos, 43 vezes superiores às que são esperadas após a administração de B/F/TAF. Observou-se a presença de uma infiltração mínima de histiócitos no olho em cães com exposições de tenofovir alafenamida e de tenofovir aproximadamente 14 e 43 vezes superiores, respetivamente, às que são esperadas após a administração de B/F/TAF.

O tenofovir alafenamida não foi mutagénico nem clastogénico em estudos convencionais de genotoxicidade.

Apenas foram realizados estudos de carcinogenicidade e um estudo peri/pós-natal no rato com o tenofovir disoproxil, uma vez que a exposição de tenofovir é menor no rato e no ratinho após a administração de tenofovir alafenamida, em comparação com o tenofovir disoproxil. Não se demonstraram riscos especiais para o ser humano segundo estudos convencionais de potencial carcinogénico e toxicidade reprodutiva e desenvolvimento. Os estudos de toxicidade reprodutiva em ratos e coelhos não demonstraram alterações nos parâmetros de acasalamento, fertilidade, gravidez ou nos parâmetros fetais. No entanto, o tenofovir disoproxil reduziu o índice de viabilidade e o peso das crias num estudo de toxicidade peri/pós-natal com doses tóxicas maternas.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Celulose microcristalina (E460)

Croscarmelose sódica (E468)

Estearato de magnésio (E470b)

Película de revestimento

Álcool polivinílico (E203)

Dióxido de titânio (E171)

Macrogol (E1521)

Talco (E553b)

Óxido de ferro vermelho (E172)

Óxido de ferro preto (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

Frasco

3 anos

Blister

2 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Frasco

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade. Manter o frasco bem fechado. Não utilizar se o selo por cima da abertura do frasco estiver partido ou ausente.

Blister

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade. Não utilizar se a película sobre o blister estiver quebrada ou furada.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Estão disponíveis as seguintes apresentações:

Frasco

Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg comprimidos e 50 mg/200 mg/25 mg comprimidos são embalados num frasco de polietileno de alta densidade (PEAD) branco com uma cápsula de fecho de polipropileno de rosca contínua, resistente à abertura por crianças, revestido com um revestimento de folha de alumínio com ativação por indução, contendo 30 comprimidos revestidos por película. Cada frasco contém exsicante de sílica gel e um tampão de poliéster.

- Embalagem contendo 1 frasco de 30 comprimidos revestidos por película
- Embalagem contendo 90 comprimidos revestidos por película (3 frascos de 30).

Blister

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg embalagens em blister de película de cloreto de polivinilo/polietileno/policlorotrifluoroetileno (PVC/PE/PCTFE), seladas com cobertura de folha de alumínio e contendo um excicante de peneira molecular dentro de cada cavidade do blister.

- Embalagem contendo 30 comprimidos revestidos por película (4 x fitas blister contendo 7 comprimidos revestidos por película e 1 x fita blister contendo 2 comprimidos revestidos por película).
- Embalagem contendo 90 (3 embalagens de blisters de 30) comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/18/1289/001
EU/1/18/1289/002
EU/1/18/1289/003
EU/1/18/1289/004
EU/1/18/1289/005
EU/1/18/1289/006

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 21 junho 2018

Data da última renovação: 10 de janeiro de 2023

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

01/2023

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.