

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película.

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene bictegravir sódico equivalente a 50 mg de bictegravir, 200 mg de emtricitabina y tenofovir alafenamida fumarato, equivalente a 25 mg de tenofovir alafenamida.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Comprimido recubierto con película, de color marrón purpúreo, en forma de cápsula, marcado en una de las caras del comprimido con «GSI» y en la otra cara del comprimido con «9883». Cada comprimido mide aproximadamente 15 mm × 8 mm.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Biktarvy está indicado para el tratamiento de adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VIH-1) sin evidencia de resistencia viral actual o previa a los inhibidores de la integrasa, a emtricitabina o a tenofovir (ver sección 5.1).

### 4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser iniciado por un médico con experiencia en el tratamiento de la infección por el VIH.

#### Posología

Un comprimido que se debe tomar una vez al día.

#### *Dosis omitidas*

Si el paciente omite una dosis de Biktarvy en el plazo de 18 horas desde la hora normal de administración, debe tomar Biktarvy lo antes posible y continuar con la pauta habitual de administración. Si el paciente omite una dosis de Biktarvy durante más de 18 horas, no debe tomar la dosis omitida y simplemente debe continuar con la pauta habitual de administración.

Si el paciente vomita en el plazo de 1 hora después de tomar Biktarvy, debe tomar otro comprimido. Si el paciente vomita transcurrida 1 hora de haber tomado Biktarvy, no necesita tomar otra dosis de Biktarvy hasta la próxima dosis habitual programada.

#### *Pacientes de edad avanzada*

No se requiere un ajuste de la dosis de Biktarvy en pacientes  $\geq 65$  años de edad (ver las secciones 4.8 y 5.2).

#### *Insuficiencia renal*

No se requiere un ajuste de la dosis de Biktarvy en pacientes con un aclaramiento de creatinina estimado (CrCl)  $\geq 30$  ml/min.

No se requiere un ajuste de la dosis de Biktarvy en pacientes adultos con enfermedad renal terminal (aclaramiento de creatinina estimado  $< 15$  ml/minuto) que están recibiendo hemodiálisis crónica. Sin embargo, en general se debe evitar Biktarvy y solo se debe utilizar en estos pacientes si se considera que los posibles beneficios superan a los posibles riesgos (ver las secciones 4.4 y 5.2). En los días de hemodiálisis, administrar la dosis diaria de Biktarvy una vez finalizado el tratamiento de hemodiálisis.

Se debe evitar el inicio del tratamiento con Biktarvy en pacientes con un aclaramiento de creatinina estimado  $\geq 15$  ml/min y  $< 30$  ml/min, o  $< 15$  ml/min que no estén recibiendo hemodiálisis crónica, ya que no se ha establecido la seguridad de Biktarvy en estas poblaciones (ver sección 5.2).

#### *Insuficiencia hepática*

No se requiere un ajuste de la dosis de Biktarvy en pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) o moderada (clase B de Child-Pugh). No se ha estudiado Biktarvy en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh); por tanto, no se recomienda el uso de Biktarvy en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver las secciones 4.4 y 5.2).

#### *Población pediátrica*

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Biktarvy en niños menores de 18 años de edad. No se dispone de datos.

#### Forma de administración

Vía oral.

Biktarvy se puede tomar con o sin alimentos (ver sección 5.2).

El comprimido recubierto con película no se debe masticar, triturar ni partir.

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Administración concomitante con rifampicina y hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) (ver sección 4.5).

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

A pesar de que se ha probado que una supresión viral eficaz con un tratamiento antirretroviral reduce sustancialmente el riesgo de transmisión sexual, no se puede excluir un riesgo residual. Se deben tomar precauciones, conforme a las directrices nacionales, para prevenir la transmisión.

#### Pacientes coinfectados por el VIH y el virus de las hepatitis B o C

Los pacientes con hepatitis B o C crónica tratados con terapia antirretroviral tienen un riesgo mayor de padecer reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales.

Los datos de seguridad y eficacia de Biktarvy en pacientes coinfectados por el VIH-1 y el virus de la hepatitis C (VHC) son limitados.

Biktarvy contiene tenofovir alafenamida, que es un componente activo contra el virus de la hepatitis B (VHB).

El abandono del tratamiento con Biktarvy en pacientes coinfectados por VIH y VHB se puede asociar con exacerbaciones agudas graves de la hepatitis. Se debe efectuar un seguimiento estrecho, clínico y de laboratorio en pacientes coinfectados por VIH y VHB que abandonan el tratamiento con Biktarvy, durante al menos varios meses después de suspender el tratamiento.

### Enfermedad hepática

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Biktarvy en pacientes con trastornos hepáticos significativos subyacentes.

Los pacientes con insuficiencia hepática preexistente, incluida la hepatitis crónica activa, tienen una frecuencia aumentada de alteración de la función hepática durante la terapia antirretroviral combinada (TARC) y se deben controlar de acuerdo con las prácticas habituales. Si hay evidencia de empeoramiento de la enfermedad hepática en dichos pacientes, se tendrá que considerar la interrupción o abandono del tratamiento.

### Peso y parámetros metabólicos

Durante el tratamiento antirretroviral se puede producir un aumento en el peso y en los niveles de glucosa y lípidos en sangre. Tales cambios podrían estar relacionados en parte con el control de la enfermedad y en parte con el estilo de vida. Para los lípidos, hay en algunos casos evidencia de un efecto del tratamiento, mientras que para la ganancia de peso no hay una evidencia sólida que relacione esto con un tratamiento en particular. Para monitorizar los niveles de lípidos y de glucosa en sangre se hace referencia a las guías de tratamiento de la infección por el VIH. Los trastornos lipídicos se deben tratar como se considere clínicamente apropiado.

### Disfunción mitocondrial después de la exposición *in utero*

Los análogos de nucleós(t)idos pueden afectar a la función mitocondrial en un grado variable, siendo más marcado con estavudina, didanosina y zidovudina. Existen informes de disfunción mitocondrial en lactantes VIH negativo expuestos *in utero* y/o post-parto a análogos de nucleósidos; estos concernieron predominantemente al tratamiento con pautas de tratamiento que contenían zidovudina. Las principales reacciones adversas notificadas fueron trastornos hematológicos (anemia, neutropenia) y trastornos metabólicos (hiperlactatemia, hiperlipasemia). Estas reacciones fueron a menudo transitorias. Se han notificado de forma rara trastornos neurológicos de aparición tardía (hipertonía, convulsión, comportamiento anormal). Actualmente no se sabe si estos trastornos neurológicos son transitorios o permanentes. Estos hallazgos se deben considerar en cualquier niño expuesto *in utero* a análogos de nucleós(t)idos que presenten hallazgos clínicos graves de etiología desconocida, especialmente hallazgos neurológicos. Estos hallazgos no afectan a las recomendaciones nacionales actuales para utilizar tratamiento antirretroviral en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión vertical del VIH.

### Síndrome de reconstitución inmunitaria

Cuando se instaura una TARC en pacientes infectados por el VIH con deficiencia inmunitaria grave puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a patógenos oportunistas residuales o asintomáticos y provocar situaciones clínicas graves, o un empeoramiento de los síntomas. Normalmente estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después del inicio de la TARC. Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones incluyen: retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas y neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y establecer un tratamiento cuando sea necesario.

Se han notificado también trastornos autoinmunitarios (como la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune) en caso de reconstitución inmunitaria; no obstante, el tiempo hasta el inicio notificado es más variable y estos acontecimientos se pueden producir muchos meses después del inicio del tratamiento.

### Infecciones oportunistas

Se debe informar a los pacientes de que ni Biktarvy ni ningún otro tratamiento antirretroviral curan la infección por el VIH, y que pueden presentar infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por el VIH. Por lo tanto, los pacientes deben permanecer bajo estrecha observación clínica por médicos con experiencia en el tratamiento de pacientes con enfermedades asociadas al VIH.

### Osteonecrosis

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con infección avanzada por el VIH y/o con exposición prolongada a la TARC, aunque se considera que la etiología es multifactorial (incluyendo uso de corticosteroides, consumo de alcohol, inmunodepresión grave, índice de masa corporal elevado). Se debe aconsejar a los pacientes de que consulten al médico si experimentan molestias o dolor articular, rigidez articular o dificultad para moverse.

### Nefrotoxicidad

No se puede excluir un posible riesgo de nefrotoxicidad resultante de la exposición crónica a niveles bajos de tenofovir debido a la administración de tenofovir alafenamida (ver sección 5.3).

Se recomienda evaluar la función renal en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con Biktarvy, o al iniciarlo, y que también se controle durante el tratamiento en todos los pacientes según sea clínicamente apropiado. Se debe considerar suspender el tratamiento con Biktarvy en pacientes que desarrollan disminuciones clínicamente significativas de la función renal o signos de tubulopatía renal proximal.

### Pacientes con enfermedad renal terminal que están recibiendo hemodiálisis crónica

En general se debe evitar Biktarvy, pero se puede usar en adultos con enfermedad renal terminal (CrCl estimado < 15 ml/min) que están recibiendo hemodiálisis crónica si los posibles beneficios superan a los posibles riesgos (ver sección 4.2). En un estudio de emtricitabina + tenofovir alafenamida en combinación con elvitegravir + cobicistat como comprimido de combinación a dosis fija (E/C/F/TAF) en adultos infectados por el VIH-1 con enfermedad renal terminal (CrCl estimado < 15 ml/min) que estaban recibiendo hemodiálisis crónica, la eficacia se mantuvo hasta las 96 semanas, pero la exposición a emtricitabina fue significativamente mayor que en pacientes con función renal normal. La eficacia también se mantuvo en la fase de extensión del estudio en la que 10 pacientes cambiaron a Biktarvy durante 48 semanas. Aunque no se identificaron reacciones adversas adicionales, las implicaciones de una mayor exposición a emtricitabina siguen siendo inciertas (ver las secciones 4.8 y 5.2).

### Administración concomitante de otros medicamentos

Biktarvy no se debe administrar de forma concomitante y simultánea con antiácidos que contengan magnesio/aluminio, o suplementos de hierro en condiciones de ayuno. Biktarvy se debe administrar al menos 2 horas antes de la administración de antiácidos, o tomarse con alimentos 2 horas después de la administración de antiácidos que contengan magnesio y/o aluminio. Biktarvy se debe administrar al menos 2 horas antes de la administración de suplementos de hierro, o tomarse los dos juntos con alimentos (ver sección 4.5).

No se recomienda la administración concomitante de algunos medicamentos con Biktarvy: atazanavir, carbamazepina, ciclosporina (vía intravenosa u oral), oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína, rifabutina, rifapentina o sucralfato.

Biktarvy no se debe administrar de forma concomitante con otros medicamentos antirretrovirales.

## Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

## **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

Biktarvy no se debe administrar de forma concomitante con medicamentos que contengan tenofovir alafenamida, tenofovir disoproxil, lamivudina o adefovir dipivoxil utilizados para el tratamiento de la infección por el VHB.

### Bictegravir

Bictegravir es un sustrato de CYP3A y UGT1A1. La administración concomitante de bictegravir y medicamentos que inducen fuertemente tanto CYP3A como UGT1A1, tales como rifampicina o la hierba de San Juan, pueden disminuir significativamente las concentraciones plasmáticas de bictegravir, lo cual puede dar como resultado una pérdida del efecto terapéutico de Biktarvy y el desarrollo de resistencias; por lo tanto, la administración concomitante está contraindicada (ver sección 4.3). La administración concomitante de bictegravir con medicamentos que inhiben fuertemente tanto CYP3A como UGT1A1, tales como atazanavir, pueden aumentar considerablemente las concentraciones plasmáticas de bictegravir, por lo que no se recomienda la administración concomitante.

Bictegravir es a la vez sustrato de P-gp y BCRP (*breast cancer resistance protein*). La relevancia clínica de esta característica no está establecida. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando se combina bictegravir con medicamentos que se sabe que inhiben P-gp y/o BCRP (p.ej., macrólidos, ciclosporina, verapamilo, dronedarona, glecaprevir/pibrentasvir) (ver también la tabla a continuación).

Bictegravir inhibe el transportador de cationes orgánicos 2 (OCT2, *organic cation transporter 2*) y el transportador de expulsión de múltiples fármacos y de toxinas 1 (MATE1, *multidrug and toxin extrusion transporter 1*) *in vitro*. La administración concomitante de Biktarvy con el sustrato de OCT2 y MATE1 metformina no produjo un aumento clínicamente significativo en la exposición a metformina. Biktarvy se puede administrar de forma conjunta con sustratos de OCT2 y MATE1.

Bictegravir no es un inhibidor o inductor de CYP *in vivo*.

### Emtricitabina

Los estudios *in vitro* y clínicos de interacciones medicamentosas farmacocinéticas han mostrado que el potencial de interacciones mediadas por CYP entre emtricitabina y otros medicamentos es bajo. La administración concomitante de emtricitabina con medicamentos que se eliminan mediante secreción tubular activa puede aumentar las concentraciones de emtricitabina y/o del medicamento administrado de forma concomitante. Los medicamentos que reducen la función renal pueden aumentar las concentraciones de emtricitabina.

### Tenofovir alafenamida

Tenofovir alafenamida se transporta por la glicoproteína P (P-gp) y la proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP). La administración concomitante de Biktarvy con medicamentos que afectan fuertemente a la actividad de la P-gp y la BCRP puede conducir a cambios en la absorción de tenofovir alafenamida. Se prevé que los medicamentos que inducen la actividad de la P-gp (p. ej., rifabutina, carbamazepina, fenobarbital) reduzcan la absorción de tenofovir alafenamida, dando lugar a una concentración plasmática reducida de tenofovir alafenamida, lo que puede producir una pérdida del efecto terapéutico de Biktarvy y la aparición de resistencias. La administración concomitante de

Biktarvy con otros medicamentos que inhiben a la P-gp y a la BCRP puede aumentar la absorción y la concentración plasmática de tenofovir alafenamida.

Tenofovir alafenamida no es un inhibidor o inductor de CYP3A *in vivo*.

### Otras interacciones

Las interacciones entre Biktarvy o sus componentes individuales y medicamentos administrados de forma concomitante se enumeran en la Tabla 1 a continuación (el aumento se indica como “↑”, la disminución como “↓” y la ausencia de cambios, como “↔”; todos los límites sin efecto son 70 %-143 %).

**Tabla 1: Interacciones entre Biktarvy o sus componentes individuales y otros medicamentos**

<b>Medicamento por áreas terapéuticas/posible mecanismo de interacción</b>	<b>Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C<sub>máx</sub>, C<sub>mín</sub></b>	<b>Recomendación relativa a la administración concomitante con Biktarvy</b>
<b>MEDICAMENTOS A BASE DE PLANTAS</b>		
Hierba de San Juan ( <i>Hypericum perforatum</i> )  (Inducción de CYP3A, UGT1A1 y P-gp)	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Biktarvy. La administración concomitante puede disminuir las concentraciones plasmáticas de bicitegravir y de tenofovir alafenamida.	La administración concomitante con la hierba de San Juan está contraindicada debido al efecto de la hierba de San Juan sobre bicitegravir, componente de Biktarvy.
<b>ANTIINFECCIOSOS</b>		
<b>Antimicobacterianos</b>		
Rifampicina (600 mg una vez al día), Bicitegravir <sup>1</sup>  (Inducción de CYP3A, UGT1A1 y P-gp)	Bicitegravir: AUC: ↓ 75 % C <sub>máx</sub> : ↓ 28 %  Interacción no estudiada con tenofovir alafenamida. La administración concomitante de rifampicina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida.	La administración concomitante está contraindicada debido al efecto de rifampicina sobre bicitegravir, componente de Biktarvy.
Rifabutina (300 mg una vez al día), Bicitegravir <sup>1</sup>  (Inducción de CYP3A y P-gp)	Bicitegravir: AUC: ↓ 38 % C <sub>mín</sub> : ↓ 56 % C <sub>máx</sub> : ↓ 20 %  Interacción no estudiada con tenofovir alafenamida. La administración concomitante de rifabutina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida.	No se recomienda la administración concomitante debido a que se prevé que reduzca la concentración de tenofovir alafenamida.
Rifapentina  (Inducción de CYP3A y P-gp)	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Biktarvy. La administración concomitante de rifapentina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de bicitegravir y tenofovir alafenamida.	No se recomienda la administración concomitante.

Medicamento por áreas terapéuticas/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C <sub>máx</sub> , C <sub>mín</sub>	Recomendación relativa a la administración concomitante con Biktarvy
<b>Fármacos antivirales contra el VIH-1</b>		
Atazanavir (300 mg una vez al día), cobicistat (150 mg una vez al día), bicitegravir <sup>1</sup>  (Inhibición de CYP3A, UGT1A1 y P-gp/BCRP)	Bicitegravir: AUC: ↑ 306 % C <sub>máx</sub> : ↔	No se recomienda la administración concomitante.
Atazanavir (400 mg una vez al día), bicitegravir <sup>1</sup>  (Inhibición de CYP3A y UGT1A1)	Bicitegravir: AUC: ↑ 315 % C <sub>máx</sub> : ↔	
<b>Fármacos antivirales contra el virus de la hepatitis C</b>		
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg una vez al día), bicitegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida <sup>2</sup>	<p>Bicitegravir: AUC: ↔ C<sub>mín</sub>: ↔ C<sub>máx</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabina; AUC: ↔ C<sub>mín</sub>: ↔ C<sub>máx</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir alafenamida: AUC: ↔ C<sub>máx</sub>: ↔</p> <p>Ledipasvir: AUC: ↔ C<sub>mín</sub>: ↔ C<sub>máx</sub>: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>máx</sub>: ↔</p> <p>Metabolito de sofosbuvir GS-331007: AUC: ↔ C<sub>mín</sub>: ↔ C<sub>máx</sub>: ↔</p>	No es necesario ajustar la dosis cuando se administran de forma concomitante.



Medicamento por áreas terapéuticas/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C <sub>máx</sub> , C <sub>mín</sub>	Recomendación relativa a la administración concomitante con Biktarvy
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 + 100 mg <sup>3</sup> una vez al día), bicitegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida  (Inhibición de P-gp/BCRP)	Bicitegravir: AUC: ↔ C <sub>mín</sub> : ↔ C <sub>máx</sub> : ↔  Emtricitabina; AUC: ↔ C <sub>mín</sub> : ↔ C <sub>máx</sub> : ↔  Tenofovir alafenamida: AUC: ↑ 57 % C <sub>máx</sub> : ↑ 28 %  Sofosbuvir: AUC: ↔ C <sub>máx</sub> : ↔  Metabolito de sofosbuvir GS-331007: AUC: ↔ C <sub>mín</sub> : ↔ C <sub>máx</sub> : ↔  Velpatasvir: AUC: ↔ C <sub>mín</sub> : ↔ C <sub>máx</sub> : ↔  Voxilaprevir: AUC: ↔ C <sub>mín</sub> : ↔ C <sub>máx</sub> : ↔	No es necesario ajustar la dosis cuando se administran de forma concomitante.
<b>Antifúngicos</b>		
Voriconazol (300 mg dos veces al día), bicitegravir <sup>1</sup>  (Inhibición de CYP3A)	Bicitegravir: AUC: ↑ 61 % C <sub>máx</sub> : ↔	No es necesario ajustar la dosis cuando se administran de forma concomitante.
Itraconazol Posaconazol  (Inhibición de P-gp y BCRP)	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Biktarvy. La administración concomitante de itraconazol o posaconazol puede aumentar las concentraciones plasmáticas de bicitegravir.	
<b>Macrólidos</b>		
Azitromicina Claritromicina  (Inhibición de P-gp)	Interacción no estudiada. La administración concomitante de azitromicina o claritromicina puede aumentar las concentraciones plasmáticas de bicitegravir.	Se recomienda precaución debido al posible efecto de estos fármacos sobre bicitegravir, componente de Biktarvy.

Medicamento por áreas terapéuticas/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C <sub>máx</sub> , C <sub>mín</sub>	Recomendación relativa a la administración concomitante con Biktarvy
<b>ANTIÉPILEPTICOS</b>		
Carbamazepina (ajustada desde 100 mg hasta 300 mg dos veces al día), emtricitabina/tenofovir alafenamida <sup>4</sup>  (Inducción de CYP3A, UGT1A1 y P-gp)	Tenofovir alafenamida: AUC: ↓ 54 % C <sub>máx</sub> : ↓ 57 %  Interacción no estudiada con bicitegravir. La administración concomitante de carbamazepina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de bicitegravir.	No se recomienda la administración concomitante.
Oxcarbazepina Fenobarbital Fenitoína  (Inducción de CYP3A, UGT1A1 y P-gp)	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Biktarvy. La administración concomitante de oxcarbazepina, fenobarbital o fenitoína puede disminuir las concentraciones plasmáticas de bicitegravir y tenofovir alafenamida.	No se recomienda la administración concomitante.
<b>ANTIÁCIDOS, SUPLEMENTOS Y MEDICAMENTOS ESTABILIZADORES DEL pH</b>		
Suspensión antiácida que contiene magnesio y/o aluminio (20 ml dosis única <sup>5</sup> ), bicitegravir  (Quelación con cationes polivalentes)	Bicitegravir (suspensión antiácida 2 horas antes, en ayunas): AUC: ↓ 52 % C <sub>máx</sub> : ↓ 58 %  Bicitegravir (suspensión antiácida tras 2 horas, en ayunas): AUC: ↔ C <sub>máx</sub> : ↔  Bicitegravir (administración simultánea, en ayunas): AUC: ↓ 79 % C <sub>máx</sub> : ↓ 80 %  Bicitegravir (administración simultánea, con alimentos): AUC: ↓ 47 % C <sub>máx</sub> : ↓ 49 %	Biktarvy no se debe tomar de forma simultánea con suplementos que contengan magnesio y/o aluminio debido a que se prevé que reduzcan la exposición a bicitegravir (ver sección 4.4).  Biktarvy se debe administrar al menos 2 horas antes, o administrarse con alimentos 2 horas después de la administración de antiácidos que contengan magnesio y/o aluminio.
Fumarato ferroso (324 mg dosis única), bicitegravir  (Quelación con cationes polivalentes)	Bicitegravir (administración simultánea, en ayunas): AUC: ↓ 63 % C <sub>máx</sub> : ↓ 71 %  Bicitegravir (administración simultánea, con alimentos): AUC: ↔ C <sub>máx</sub> : ↓ 25 %	Biktarvy se debe administrar al menos 2 horas antes de la administración de suplementos de hierro, o tomarse los dos juntos con alimentos.

<b>Medicamento por áreas terapéuticas/posible mecanismo de interacción</b>	<b>Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C<sub>máx</sub>, C<sub>mín</sub></b>	<b>Recomendación relativa a la administración concomitante con Biktarvy</b>
Carbonato de calcio (1.200 mg dosis única), bicitegravir  (Quelación con cationes polivalentes)	Bicitegravir (administración simultánea, en ayunas): AUC: ↓ 33 % C <sub>máx</sub> : ↓ 42 %  Bicitegravir (administración simultánea, con alimentos): AUC: ↔ C <sub>máx</sub> : ↔	Biktarvy y los suplementos que contienen calcio se pueden tomar juntos, con independencia de los alimentos.
Sucralfato  (Quelación con cationes polivalentes)	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Biktarvy. La administración concomitante puede disminuir las concentraciones plasmáticas de bicitegravir.	No se recomienda la administración concomitante.
<b>ANTIDEPRESIVOS</b>		
Sertralina (50 mg dosis única), tenofovir alafenamida <sup>6</sup>	Tenofovir alafenamida: AUC: ↔ C <sub>máx</sub> : ↔  Sertralina: AUC: ↔ C <sub>máx</sub> : ↔  No se espera interacción con bicitegravir y emtricitabina.	No es necesario ajustar la dosis cuando se administran de forma concomitante.
<b>INMUNOSUPRESORES</b>		
Ciclosporina (vía intravenosa u oral)  (Inhibición de P-gp)	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Biktarvy. Se espera que la administración concomitante de ciclosporina (vía intravenosa u oral) aumente las concentraciones plasmáticas de bicitegravir y tenofovir alafenamida.	No se recomienda la administración concomitante de ciclosporina (vía intravenosa u oral). Si se necesita la combinación, se recomienda un control clínico y biológico, especialmente de la función renal.
<b>ANTIDIABÉTICOS ORALES</b>		
Metformina (500 mg dos veces al día), bicitegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida  (Inhibición de OCT2/MATE1)	Metformina: AUC: ↑ 39 % C <sub>mín</sub> : ↑ 36 % C <sub>máx</sub> : ↔	No es necesario ajustar la dosis cuando se administran de forma concomitante en pacientes con función renal normal.  En pacientes con insuficiencia renal moderada, se debe considerar una monitorización estrecha al comienzo de la administración concomitante de bicitegravir con metformina, debido al mayor riesgo de acidosis láctica en estos pacientes. Si es necesario, se debe considerar un ajuste de la dosis de metformina.

Medicamento por áreas terapéuticas/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C <sub>máx</sub> , C <sub>mín</sub>	Recomendación relativa a la administración concomitante con Biktarvy
<b>ANTICONCEPTIVOS ORALES</b>		
Norgestimato (0,180/0,215/0,250 mg una vez al día)/etinilestradiol (0,025 mg una vez al día)/bictegravir <sup>1</sup>	Norelgestromina: AUC: ↔ C <sub>mín</sub> : ↔ C <sub>máx</sub> : ↔	No es necesario ajustar la dosis cuando se administran de forma concomitante.
Norgestimato (0,180/0,215/0,250 mg una vez al día)/etinilestradiol (0,025 mg una vez al día)/emtricitabina/tenofovir alafenamida <sup>4</sup>	Norgestrel: AUC: ↔ C <sub>mín</sub> : ↔ C <sub>máx</sub> : ↔  Etinilestradiol: AUC: ↔ C <sub>mín</sub> : ↔ C <sub>máx</sub> : ↔	
<b>SEDANTES/HIPNÓTICOS</b>		
Midazolam (2 mg jarabe oral, dosis única), bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida	Midazolam: AUC: ↔ C <sub>máx</sub> : ↔	No es necesario ajustar la dosis cuando se administran de forma concomitante.

1 Este estudio se realizó utilizando bictegravir 75 mg en dosis única.

2 Este estudio se realizó utilizando bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida 75/200/25 mg una vez al día.

3 Estudio realizado con 100 mg de voxilaprevir adicionales para lograr las exposiciones a voxilaprevir esperadas en pacientes infectados por VHC.

4 Este estudio se realizó utilizando emtricitabina/tenofovir alafenamida 200/25 mg una vez al día.

5 El antiácido de máxima potencia contenía 80 mg de hidróxido de aluminio, 80 mg de hidróxido de magnesio y 8 mg de simeticona por ml.

6 Este estudio se realizó utilizando elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida 150/150/200/10 mg una vez al día.

De acuerdo a los estudios de interacciones medicamentosas realizados con Biktarvy o con los componentes de Biktarvy, no se esperan interacciones clínicamente significativas con: amlodipino, atorvastatina, buprenorfina, drospirenona, famciclovir, famotidina, fluticasona, metadona, naloxona, norbuprenorfina, omeprazol o rosuvastatina.

#### 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

##### Embarazo

No hay datos o estos son limitados (datos en menos de 300 embarazos) relativos al uso de bictegravir o de tenofovir alafenamida en mujeres embarazadas. Existe un elevado número de datos en mujeres embarazadas (datos en más de 1.000 embarazos expuestos) que indican que emtricitabina no produce malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal.

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos de emtricitabina en términos de parámetros de fertilidad, embarazo, desarrollo fetal, parto o desarrollo postnatal. Los estudios de bictegravir y tenofovir alafenamida, administrados de forma separada, en animales no han mostrado evidencia de efectos perjudiciales en los parámetros de fertilidad, embarazo o desarrollo fetal (ver sección 5.3).

Biktarvy solo se debe usar durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

##### Lactancia

Se desconoce si bictegravir o tenofovir alafenamida se excretan en la leche materna. Emtricitabina se excreta en la leche materna. En estudios en animales, bictegravir se detectó en el plasma de crías de

rata lactantes probablemente debido a la presencia de bictegravir en la leche, sin efectos en las crías lactantes. En estudios en animales se ha observado que tenofovir se excreta en la leche.

No hay datos suficientes sobre los efectos de todos los componentes de Biktarvy en recién nacidos/lactantes, por lo tanto, Biktarvy no se debe utilizar durante la lactancia.

Para evitar la transmisión del VIH al lactante, se recomienda que las mujeres que presentan infección por el VIH no den el pecho a sus hijos bajo ningún concepto.

#### Fertilidad

No hay datos en humanos disponibles sobre el efecto de Biktarvy en la fertilidad. Los estudios en animales indican que no hay efectos de bictegravir, emtricitabina o tenofovir alafenamida en el apareamiento ni en la fertilidad (ver sección 5.3).

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Se debe informar a los pacientes de que se han notificado casos de mareos durante el tratamiento con los componentes de Biktarvy (ver sección 4.8).

#### **4.8 Reacciones adversas**

##### Resumen del perfil de seguridad

La evaluación de las reacciones adversas se basa en datos de seguridad de todos los estudios de fase II y III realizados con Biktarvy y en la experiencia poscomercialización. En estudios clínicos de pacientes que no habían recibido tratamiento previo tratados con Biktarvy durante 144 semanas, las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron cefalea (5 %), diarrea (5 %) y náuseas (4 %).

##### Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas de la Tabla 2 se muestran según el sistema de clasificación de órganos y por orden de frecuencia. Las frecuencias se definen como sigue: frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ) y raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ).

**Tabla 2: Lista tabulada de reacciones adversas<sup>1</sup>**

<b>Frecuencia</b>	<b>Reacción adversa</b>
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	
Poco frecuentes:	anemia <sup>2</sup>
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	
Frecuentes:	depresión, sueños anormales
Poco frecuentes:	ideación suicida, intento de suicidio (particularmente en pacientes con antecedentes de depresión o enfermedad psiquiátrica preexistentes), ansiedad, trastornos del sueño
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	
Frecuentes:	cefalea, mareo
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	
Frecuentes:	diarrea, náuseas
Poco frecuentes:	vómitos, dolor abdominal, dispepsia, flatulencia
<i>Trastornos hepato biliares</i>	
Poco frecuentes:	hiperbilirrubinemia
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	
Poco frecuentes:	angioedema <sup>3,4</sup> , erupción, prurito, urticaria <sup>4</sup>
Raras:	síndrome de Stevens-Johnson <sup>5</sup>

<b>Frecuencia</b>	<b>Reacción adversa</b>
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	
Poco frecuentes:	artralgia
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	
Frecuentes:	fatiga

- 1 Con la excepción de angioedema, anemia, urticaria y síndrome de Stevens-Johnson (ver notas 2-5), todas las reacciones adversas se identificaron a partir de estudios clínicos de Biktarvy. Las frecuencias se derivaron de los estudios clínicos de fase III de Biktarvy en pacientes que no habían recibido tratamiento previo durante 144 semanas (GS-US-380-1489 y GS-US-380-1490).
- 2 Esta reacción adversa no se observó en los estudios clínicos de medicamentos que contienen emtricitabina + tenofovir alafenamida, pero se identificó a partir de estudios clínicos o experiencia poscomercialización de emtricitabina, cuando se utilizó con otros antirretrovirales.
- 3 Esta reacción adversa se identificó mediante la vigilancia poscomercialización de medicamentos que contenían emtricitabina.
- 4 Esta reacción adversa se identificó mediante la vigilancia poscomercialización de medicamentos que contenían tenofovir alafenamida.
- 5 Esta reacción adversa se identificó mediante la vigilancia poscomercialización de Biktarvy. La frecuencia se ha calculado utilizando  $3/X$ , donde X representa el número acumulado de sujetos expuestos a Biktarvy en ensayos clínicos (n=3.963).

### Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

#### *Parámetros metabólicos*

El peso y los niveles de glucosa y lípidos en sangre pueden aumentar durante el tratamiento antirretroviral (ver sección 4.4).

#### *Síndrome de reconstitución inmunitaria*

Al inicio de la TARC, en los pacientes infectados por el VIH con deficiencia inmunitaria grave, puede aparecer una reacción inflamatoria frente a infecciones oportunistas latentes o asintomáticas. Se han notificado también trastornos autoinmunitarios (como la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune); no obstante, el tiempo hasta el inicio notificado es más variable y estos acontecimientos se pueden producir muchos meses después del inicio del tratamiento (ver sección 4.4).

#### *Osteonecrosis*

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con factores de riesgo generalmente reconocidos, enfermedad avanzada por el VIH o exposición prolongada a la TARC. Se desconoce la frecuencia de esta reacción adversa (ver sección 4.4).

#### *Cambios en la creatinina sérica*

Se ha demostrado que bictegravir aumenta la creatinina sérica debido a la inhibición de la secreción tubular de creatinina, sin embargo, estos cambios no se consideran clínicamente relevantes ya que no reflejan un cambio en la tasa de filtración glomerular. Los aumentos en la creatinina sérica ocurrieron en la semana 4 de tratamiento y se mantuvieron estables hasta la semana 144. En los estudios GS-US-380-1489 y GS-US-380-1490, la mediana (Q1, Q3) de la creatinina sérica aumentó en 0,11 (0,03; 0,19) mg/dl (9,7 [2,7; 16,8]  $\mu\text{mol/l}$ ); 0,11 (0,04; 0,19) mg/dl (9,7 [3,5; 16,8]  $\mu\text{mol/l}$ ), y 0,12 (0,06; 0,21) mg/dl (10,6 [5,3; 18,6]  $\mu\text{mol/l}$ ) desde el inicio hasta la semana 144 en los grupos de Biktarvy, abacavir/dolutegravir/lamivudina, y dolutegravir + emtricitabina/tenofovir alafenamida, respectivamente. No hubo abandonos debido a acontecimientos adversos renales hasta la semana 144 en los pacientes a los que se administró Biktarvy en estudios clínicos.

#### *Cambios en la bilirrubina*

En los estudios GS-US-380-1489 y GS-US-380-1490 se observaron aumentos de la bilirrubina total en el 17 % de los pacientes que no habían recibido tratamiento previo y que se trataron con Biktarvy durante 144 semanas. Los incrementos fueron principalmente de grado 1 (12 %) y de grado 2 (4 %) ( $\geq 1,0$  a  $2,5 \times$  límite superior de la normalidad [LSN]), y no se asociaron a reacciones adversas hepáticas ni a otros resultados anómalos de laboratorio relacionados con el hígado. Cinco pacientes a los que se administró Biktarvy (1 %) presentaron aumentos de la bilirrubina de grado 3 que no se consideraron relacionados con el fármaco del estudio. No hubo abandonos debido a acontecimientos adversos hepáticos hasta la semana 144 en los estudios clínicos de Biktarvy.

## Otras poblaciones especiales

### *Pacientes coinfectados por el virus de la hepatitis B*

En 16 adultos coinfectados por VIH/VHB a quienes se administró Biktarvy (8 adultos infectados por VIH/VHB que no habían recibido tratamiento previo en el estudio GS-US-380-1490; 8 adultos suprimidos infectados por VIH/VHB en el estudio GS-US-380-1878), el perfil de seguridad de Biktarvy fue similar al de los pacientes mono infectados por VIH-1 (ver sección 5.1).

### *Pacientes de edad avanzada*

Los estudios GS-US-380-1844, GS-US-380-1878 y el estudio específico GS-US-380-4449 en pacientes  $\geq 65$  años de edad (evaluación de 86 pacientes infectados por el VIH-1, virológicamente suprimidos de  $\geq 65$  años) incluyeron 111 pacientes de  $\geq 65$  años que recibieron Biktarvy. En estos pacientes no se observaron diferencias en el perfil de seguridad de Biktarvy.

### *Pacientes con insuficiencia renal*

Se evaluó la seguridad de emtricitabina + tenofovir alafenamida en un estudio clínico abierto con un solo grupo (GS-US-292-1825), en el que 55 pacientes infectados por el VIH-1 con supresión virológica y enfermedad renal terminal (TFGe<sub>CG</sub> < 15 ml/min) que estaban en hemodiálisis crónica recibieron emtricitabina + tenofovir alafenamida en combinación con elvitegravir + cobicistat como comprimido de combinación a dosis fija durante 96 semanas. En la fase de extensión del estudio GS-US-292-1825, 10 pacientes cambiaron a Biktarvy durante 48 semanas. En este estudio no se identificaron reacciones adversas adicionales en pacientes con enfermedad renal terminal que estaban recibiendo hemodiálisis crónica (ver las secciones 4.4 y 5.2).

## Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es)

## **4.9 Sobredosis**

En caso de sobredosis, se debe vigilar al paciente por si hay evidencia de toxicidad (ver sección 4.8). El tratamiento de la sobredosis de Biktarvy consiste en medidas generales de apoyo, incluyendo la monitorización de las constantes vitales, así como la observación del estado clínico del paciente.

No existe ningún antídoto específico para la sobredosis con Biktarvy. Dado que bictegravir se une altamente a las proteínas plasmáticas, es poco probable que se elimine de forma significativa mediante hemodiálisis o diálisis peritoneal. Emtricitabina se puede eliminar por hemodiálisis, la cual elimina aproximadamente el 30 % de la dosis de emtricitabina en 3 horas de diálisis, si se inicia en la hora y media siguiente a la administración de emtricitabina. Tenofovir se elimina eficazmente mediante hemodiálisis con un coeficiente de extracción de aproximadamente el 54 %. Se desconoce si emtricitabina o tenofovir se pueden eliminar con diálisis peritoneal.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Antivirales para uso sistémico; antivirales para el tratamiento de infecciones por VIH y combinaciones. Código ATC: J05AR20

### Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

Bictegravir es un inhibidor de la transferencia de las hebras de la integrasa (INI) que se une al sitio activo de la integrasa y bloquea la transferencia de hebras para la integración del ácido

desoxirribonucleico (ADN) retroviral, que es esencial para el ciclo de replicación del VIH. Bictegravir muestra actividad frente al VIH-1 y al VIH-2.

Emtricitabina es un inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósidos (ITIAN) y un análogo de 2'-desoxicitidina. Emtricitabina se fosforila por enzimas celulares para formar emtricitabina trifosfato. Emtricitabina trifosfato inhibe la replicación del VIH a través de su incorporación en el ADN viral mediante la transcriptasa inversa (TI) del VIH, lo que ocasiona la finalización de la cadena de ADN. Emtricitabina muestra actividad frente al VIH-1, VIH-2 y VHB.

Tenofovir alafenamida es un inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleótido (ITIANt) y un profármaco fosfonamido de tenofovir (análogo de 2'-desoxiadenosina monofosfato). Tenofovir alafenamida es permeable en las células y, debido a su mayor estabilidad plasmática y activación intracelular mediante hidrólisis por la catepsina A, tenofovir alafenamida es más eficaz que tenofovir disoproxilo en cuanto a la carga de tenofovir en las células mononucleares de sangre periférica (PBMC, *peripheral blood mononuclear cells*) (incluyendo linfocitos y otras células diana del VIH) y los macrófagos. Tenofovir intracelular se fosforila a continuación al metabolito farmacológicamente activo tenofovir difosfato. Tenofovir difosfato inhibe la replicación del VIH mediante su incorporación en el ADN viral por la TI del VIH, lo que produce la finalización de la cadena de ADN. Tenofovir muestra actividad frente al VIH-1, VIH-2 y VHB.

#### Actividad antiviral *in vitro*

La actividad antiviral de bictegravir frente a aislados clínicos y de laboratorio del VIH-1 se evaluó en líneas celulares linfoblastoides, PBMC, células monocíticas/macrofágicas primarias y linfocitos T CD4+. Los valores de la concentración eficaz 50 % (CE<sub>50</sub>) de bictegravir oscilaron entre < 0,05 y 6,6 nM. La CE<sub>95</sub> ajustada a proteínas de bictegravir fue 361 nM (0,162 µg/ml) para la cepa salvaje del virus VIH-1. Bictegravir mostró actividad antiviral en cultivos celulares frente al grupo del VIH-1 (M, N y O), incluidos los subtipos A, B, C, D, E, F y G (con valores de CE<sub>50</sub> de < 0,05 a 1,71 nM), y frente al VIH-2 (CE<sub>50</sub> = 1,1 nM).

La actividad antiviral de emtricitabina frente a aislados clínicos y de laboratorio del VIH-1 se evaluó en líneas celulares linfoblastoides, en la línea celular MAGI CCR5 y en PBMC. Los valores de CE<sub>50</sub> de emtricitabina oscilaron entre 0,0013 y 0,64 µM. Emtricitabina mostró actividad antiviral en cultivos celulares frente a los clados del VIH-1 A, B, C, D, E, F y G (valores de CE<sub>50</sub> de 0,007 a 0,075 µM) y presentó actividad frente al VIH-2 (valores de CE<sub>50</sub> de 0,007 a 1,5 µM).

La actividad antiviral de tenofovir alafenamida frente a aislados clínicos y de laboratorio del subtipo B del VIH-1 se evaluó en líneas celulares linfoblastoides, PBMC, células monocíticas/macrofágicas primarias y linfocitos T CD4+. Los valores de CE<sub>50</sub> de tenofovir alafenamida oscilaron entre 2,0 y 14,7 nM. Tenofovir alafenamida mostró actividad antiviral en cultivos celulares frente a todos los grupos del VIH-1 (M, N y O), incluyendo los subtipos A, B, C, D, E, F y G (valores de CE<sub>50</sub> de 0,10 a 12,0 nM) y presentó actividad específica frente al VIH-2 (valores de CE<sub>50</sub> de 0,91 a 2,63 nM).

#### Resistencia

##### *In vitro*

Se han seleccionado aislados de VIH-1 con sensibilidad reducida a bictegravir en cultivo celular. En una selección se observaron las sustituciones de los aminoácidos M50I y R263K, y la sensibilidad fenotípica a bictegravir se redujo en 1,3; 2,2 y 2,9 veces para M50I, R263K y M50I + R263K, respectivamente. En una segunda selección se observaron las sustituciones de los aminoácidos T66I y S153F, y la sensibilidad fenotípica a bictegravir se desplazó 0,4; 1,9 y 0,5 veces para T66I, S153F y T66I + S153F, respectivamente.

Los aislados del VIH-1 con sensibilidad reducida a emtricitabina han sido seleccionados en cultivo celular y tenían mutaciones M184V/I en la TI del VIH-1.



Los aislados del VIH-1 con sensibilidad reducida a tenofovir alafenamida han sido seleccionados en cultivo celular y portaban la mutación K65R en la TI del VIH-1; además, se ha observado transitoriamente una mutación K70E en la TI del VIH-1. Los aislados del VIH-1 con la mutación K65R tienen bajo nivel de sensibilidad reducida a abacavir, emtricitabina, tenofovir y lamivudina. En estudios de selección de resistencia a medicamentos *in vitro* con tenofovir alafenamida no se ha observado desarrollo de alto nivel de resistencia después del cultivo prolongado.

En pacientes que no habían recibido tratamiento previo (estudios GS-US-380-1489 y GS-US-380-1490) y virológicamente suprimidos (estudios GS-US-380-1844 y GS-US-380-1878), ningún paciente que recibió Biktarvy tuvo VIH-1 con resistencia genotípica o fenotípica emergente a bicitegravir, emtricitabina o tenofovir alafenamida en la población de análisis final de resistencia (n = 11) con ARN del VIH-1  $\geq 200$  copias/ml en el momento de confirmarse el fracaso virológico, en la semana 48 o el abandono temprano del fármaco del estudio (todos los estudios) o en la semana 96 o en la semana 144 (solo en estudios con pacientes que no habían recibido tratamiento previo). En el momento de la inclusión en el estudio, un paciente que no había recibido tratamiento previo presentó las mutaciones preexistentes Q148H + G140S asociadas a resistencia a INI y tuvo ARN del VIH-1  $< 50$  copias/ml en la semana 4 hasta la semana 144. Además, 6 pacientes presentaron la mutación preexistente T97A asociada a resistencia a INI; todos tuvieron ARN del VIH-1  $< 50$  copias/ml en la semana 144 o en la última visita.

#### *Resistencia cruzada*

La sensibilidad de bicitegravir se analizó en 64 aislados clínicos resistentes a INI (20 con sustituciones simples y 44 con 2 o más sustituciones). De estos, todos los aislados mutantes simples y dobles carentes de Q148H/K/R y 10 de 24 aislados con Q148H/K/R con sustituciones asociadas a resistencia adicional a INI tenían una sensibilidad reducida  $\leq 2,5$  veces a bicitegravir; se encontró una sensibilidad reducida  $> 2,5$  veces a bicitegravir en 14 de los 24 aislados que contenían sustituciones de G140A/C/S y Q148H/R/K en la integrasa. De ellos, 9 de los 14 cultivos aislados tenían mutaciones adicionales en L74M, T97A o E138A/K. En un estudio distinto, las líneas celulares mutantes con G118R y T97A + G118R tenían una sensibilidad reducida 3,4 y 2,8 veces a bicitegravir, respectivamente. La relevancia de estos datos de resistencia cruzada *in vitro* aún está por establecerse en la práctica clínica.

Bicitegravir demostró una actividad antiviral equivalente frente a 5 clones mutantes del VIH-1 resistentes a inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINN), 3 resistentes a ITIAN y 4 resistentes a inhibidores de la proteasa (IP) en comparación con la cepa salvaje.

Los virus resistentes a emtricitabina con la sustitución M184V/I mostraron resistencia cruzada con lamivudina, pero conservaron la sensibilidad a didanosina, estavudina, tenofovir y zidovudina.

Las mutaciones K65R y K70E tienen como resultado una sensibilidad reducida a abacavir, didanosina, lamivudina, emtricitabina y tenofovir, pero conservan la sensibilidad a zidovudina. El VIH-1 resistente a múltiples nucleósidos con una mutación de inserción doble T69S o con un complejo de mutación Q151M que incluye K65R, mostró una sensibilidad reducida a tenofovir alafenamida.

#### Datos clínicos

La eficacia y la seguridad de Biktarvy en adultos infectados por el VIH-1 que no habían recibido tratamiento previo se basan en datos de 48 semanas y 144 semanas de dos estudios aleatorizados, doble ciego y con control activo, GS-US-380-1489 (n = 629) y GS-US-380-1490 (n = 645).

La eficacia y la seguridad de Biktarvy en adultos infectados por el VIH-1 virológicamente suprimidos se basan en datos de 48 semanas de un estudio aleatorizado, doble ciego y con control activo, GS-US-380-1844 (n = 563); y en un estudio aleatorizado, abierto y con control activo, GS-US-380-1878 (n = 577).

#### *Pacientes infectados por el VIH-1 que no habían recibido tratamiento previo*

En el estudio GS-US-380-1489 los pacientes se aleatorizaron en una proporción 1:1 para recibir bicitegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida (B/F/TAF) (n = 314) o

abacavir/dolutegravir/lamivudina (600/50/300 mg) (n = 315) una vez al día. En el estudio GS-US-380-1490 los pacientes se asignaron al azar en una proporción 1:1 para recibir B/F/TAF (n = 320) o dolutegravir + emtricitabina/tenofovir alafenamida (50+200/25 mg) (n = 325) una vez al día.

En los estudios GS-US-380-1489 y GS-US-380-1490 la edad media fue de 35 años (intervalo 18-77), el 89 % eran hombres, el 58 % eran blancos, el 33 % eran negros y el 3 % eran asiáticos. El 24 % de los pacientes se identificó como hispano/latino. La prevalencia de los diferentes subtipos fue comparable en los tres grupos de tratamiento, siendo el subtipo B predominante en ambos grupos; el 11 % fueron subtipos no B. La media del ARN basal del VIH-1 en plasma fue de 4,4 log<sub>10</sub> copias/ml (intervalo 1,3-6,6). La media de los recuentos basales de células CD4+ fue de 460 células/mm<sup>3</sup> (intervalo 0-1.636) y el 11 % tuvo recuentos basales de células CD4+ inferior a 200 células/mm<sup>3</sup>. El 18 % de los pacientes tenía una carga viral basal superior a 100.000 copias/ml. En ambos estudios, los pacientes se estratificaron en función del ARN del VIH-1 basal (menor o igual a 100.000 copias/ml, mayor de 100.000 copias/ml; o menor o igual de 400.000 copias/ml o mayor de 400.000 copias/ml), por recuento de células CD4+ (menor de 50 células/μl, 50-199 células/μl, o mayor o igual a 200 células/μl), y por región (EE. UU. o fuera de EE. UU.).

Los resultados del tratamiento de los estudios GS-US-380-1489 y GS-US-380-1490 en las semanas 48 y 144 se presentan en la Tabla 3.

**Tabla 3: Resultados virológicos combinados de los estudios GS-US-380-1489 y GS-US-380-1490 en las semanas 48<sup>a</sup> y 144<sup>b</sup>**

	Semana 48			Semana 144		
	B/F/TAF (n = 634) <sup>c</sup>	ABC/DTG/ 3TC (n = 315) <sup>d</sup>	DTG + F/TAF (n = 325) <sup>e</sup>	B/F/TAF (n = 634) <sup>c</sup>	ABC/DTG/ 3TC (n = 315) <sup>d</sup>	DTG + F/TAF (n = 325) <sup>e</sup>
<b>ARN del VIH-1 &lt; 50 copias/ml</b>	91 %	93 %	93 %	82 %	84 %	84 %
Diferencia entre tratamientos (IC del 95 %) B/F/TAF frente a 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 %)
<b>ARN del VIH-1 ≥ 50 copias/ml<sup>f</sup></b>	3 %	3 %	1 %	3 %	3 %	3 %
<b>Ausencia de datos virológicos en la ventana de la semana 48 o 144</b>	6 %	4 %	6 %	16 %	13 %	13 %
Abandonaron la medicación del estudio debido a AA o muerte <sup>g</sup>	< 1 %	1 %	1 %	2 %	2 %	3 %
Abandonaron la medicación del estudio debido a otros motivos y último ARN del VIH-1 disponible < 50 copias/ml <sup>h</sup>	4 %	3 %	4 %	13 %	11 %	9 %
Datos ausentes (missing data) durante la ventana pero en tratamiento con la medicación del estudio	2 %	< 1 %	1 %	1 %	< 1 %	1 %

	Semana 48			Semana 144		
	B/F/TAF (n = 634) <sup>c</sup>	ABC/DTG/ 3TC (n = 315) <sup>d</sup>	DTG + F/TAF (n = 325) <sup>e</sup>	B/F/TAF (n = 634) <sup>c</sup>	ABC/DTG/ 3TC (n = 315) <sup>d</sup>	DTG + F/TAF (n = 325) <sup>e</sup>
<b>Porcentaje (%) de pacientes con ARN del VIH-1 &lt; 50 copias/ml por subgrupo</b>						
Por carga viral basal						
≤ 100.000 copias/ml	92 %	94 %	93 %	82 %	86 %	84 %
> 100.000 copias/ml	87 %	90 %	94 %	79 %	74 %	83 %
Por recuento basal de células CD4+						
< 200 células/mm <sup>3</sup>	90 %	81 %	100 %	80 %	69 %	91 %
≥ 200 células/mm <sup>3</sup>	91 %	94 %	92 %	82 %	86 %	83 %
<b>ARN del VIH-1 &lt; 20 copias/ml</b>	85 %	87 %	87 %	78 %	82 %	79 %

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

- a La ventana de la semana 48 fue entre los días 295 y 378 (ambos inclusive).  
b La ventana de la semana 144 fue entre los días 967 y 1.050 (ambos inclusive).  
c Combinado del estudio GS-US-380-1489 (n = 314) y el estudio GS-US-380-1490 (n = 320).  
d Estudio GS-US-380-1489.  
e Estudio GS-US-380-1490.  
f Incluye a pacientes que tenían ≥ 50 copias/ml en la ventana de la semana 48 o 144, pacientes que abandonaron precozmente debido a ausencia o pérdida de la eficacia (n=0), pacientes que abandonaron por motivos distintos de un acontecimiento adverso (AA), muerte o ausencia o pérdida de la eficacia (B/F/TAF n=12 y 15; ABC/DTG/3TC n=2 y 7; DTG+F/TAF n=3 y 6, en las semanas 48 y 144, respectivamente) y que en el momento del abandono tenían un valor viral ≥ 50 copias/ml.  
g Incluye a pacientes que abandonaron debido a un AA o muerte en cualquier momento desde el día 1 hasta la ventana temporal, si esto dio lugar a una ausencia de datos virológicos del tratamiento durante la ventana especificada.  
h Incluye a pacientes que abandonaron por motivos distintos de un AA, muerte o ausencia o pérdida de la eficacia, p. ej., que retiraron el consentimiento, se perdieron para el seguimiento, etc.

B/F/TAF fue no inferior en lograr < 50 copias/ml del ARN del VIH-1 en las semanas 48 y 144 en comparación con abacavir/dolutegravir/lamivudina y con dolutegravir + emtricitabina/tenofovir alafenamida, respectivamente. Los resultados del tratamiento entre los grupos de tratamiento fueron similares en todos los subgrupos por edad, sexo, raza, carga viral basal, recuento basal de células CD4+ y región.

En los estudios GS-US-380-1489 y GS-US-380-1490 las medias del aumento en el recuento de células CD4+ desde el momento basal hasta la semana 144 fueron de 288, 317 y 289 células/mm<sup>3</sup> en los grupos de B/F/TAF combinado, abacavir/dolutegravir/lamivudina, y dolutegravir + emtricitabina/tenofovir alafenamida, respectivamente.

#### *Pacientes infectados por el VIH -1 virológicamente suprimidos*

En el estudio GS-US-380-1844 se evaluaron la eficacia y la seguridad del cambio de una pauta de dolutegravir + abacavir/lamivudina o de abacavir/dolutegravir/lamivudina a B/F/TAF en un estudio aleatorizado y doble ciego en adultos infectados por el VIH-1 virológicamente suprimidos (ARN del VIH-1 < 50 copias/ml) (n = 563). Los pacientes debían haber estado suprimidos de forma estable con su pauta inicial (ARN del VIH-1 < 50 copias/ml) durante al menos 3 meses antes del ingreso en el estudio. Los pacientes se aleatorizaron en una proporción 1:1 para cambiar a B/F/TAF en el momento inicial del estudio (n = 282), o mantenerse con su pauta antirretroviral inicial (n = 281). Los pacientes tenían una media de edad de 45 años (intervalo 20-71), el 89 % eran hombres, el 73 % eran blancos y el 22 % eran negros. El 17 % de los pacientes se identificó como hispano/latino. La prevalencia de los diferentes subtipos del VIH-1 fue comparable entre los grupos de tratamiento, siendo el subtipo B predominante en ambos grupos; el 5 % fueron subtipos no B. La media del recuento basal de células CD4+ fue de 723 células/mm<sup>3</sup> (intervalo 124-2.444).

En el estudio GS-US-380-1878 se evaluaron la eficacia y la seguridad del cambio de abacavir/lamivudina o emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (200/300 mg) más atazanavir o darunavir (potenciado con cobicistat o ritonavir) a B/F/TAF en un estudio aleatorizado y abierto de

adultos infectados por VIH-1 virológicamente suprimidos (n = 577). Los pacientes debían haber estado suprimidos de forma estable con su pauta inicial durante al menos 6 meses y no se podían haber tratado previamente con ningún INI. Los pacientes se aleatorizaron en una proporción 1:1 para cambiar a B/F/TAF (n = 290) o mantenerse con su pauta antirretroviral inicial (n = 287). Los pacientes tenían una media de edad de 46 años (intervalo 20-79), el 83 % eran hombres, el 66 % eran blancos y el 26 % eran negros. El 19 % de los pacientes se identificó como hispano/latino. La media del recuento basal de células CD4+ fue de 663 células/mm<sup>3</sup> (intervalo 62-2.582). La prevalencia de los diferentes subtipos fue comparable en todos los grupos de tratamiento, siendo el subtipo B predominante en ambos grupos; el 11 % fueron subtipos no B. Los pacientes se estratificaron en función de la pauta de tratamiento previa. En la selección, el 15 % de los pacientes estaban en tratamiento con abacavir/lamivudina más atazanavir o darunavir (potenciado con cobicistat o ritonavir) y el 85 % de los pacientes estaban en tratamiento con emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato más atazanavir o darunavir (potenciado con cobicistat o con ritonavir).

Los resultados del tratamiento de los estudios GS-US-380-1844 y GS-US-380-1878 en la semana 48 se presentan en la Tabla 4.

**Tabla 4: Resultados virológicos de los estudios GS-US-380-1844 y GS-US-380-1878 en la semana 48<sup>a</sup>**

	Estudio GS-US-380-1844		Estudio GS-US-380-1878	
	B/F/TAF (n = 282)	ABC/DTG/3TC (n = 281)	B/F/TAF (n = 290)	Pauta basal basada en ATV-o DRV (n = 287)
<b>ARN del VIH-1 &lt; 50 copias/ml</b>	94 %	95 %	92 %	89 %
Diferencia entre tratamientos (IC del 95 %)	-1,4 % (-5,5 % a 2,6 %)		3,2 % (-1,6 % a 8,2 %)	
<b>ARN del VIH-1 ≥ 50 copias/ml<sup>b</sup></b>	1 %	<1 %	2 %	2 %
Diferencia entre tratamientos (IC del 95 %)	0,7 % (-1,0 % a 2,8 %)		0,0 % (-2,5 % a 2,5 %)	
<b>Ausencia de datos virológicos en la ventana de la semana 48</b>	5 %	5 %	6 %	9 %
Abandonaron la medicación del estudio debido a AA o muerte y último ARN del VIH-1 disponible < 50 copias/ml	2 %	1 %	1 %	1 %
Abandonaron la medicación del estudio debido a otros motivos y último ARN del VIH-1 disponible < 50 copias/ml <sup>c</sup>	2 %	3 %	3 %	7 %
Datos ausentes ( <i>missing data</i> ) durante la ventana pero en tratamiento con la medicación del estudio	2 %	1 %	2 %	2 %

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

a La ventana de la semana 48 fue entre los días 295 y 378 (ambos inclusive).

b Incluye a pacientes que tenían ≥ 50 copias/ml en la ventana de la semana 48; pacientes que abandonaron precozmente debido a ausencia o pérdida de la eficacia, pacientes que abandonaron por motivos distintos de la ausencia o pérdida de la eficacia y que en el momento del abandono tenían un valor viral ≥ 50 copias/ml.

c Incluye a pacientes que abandonaron por motivos distintos de un AA, muerte o ausencia o pérdida de la eficacia, p. ej., que retiraron el consentimiento, se perdieron para el seguimiento, etc.

B/F/TAF fue no inferior a la pauta de control en ambos estudios. Los resultados en los grupos de tratamiento fueron similares en todos los subgrupos por edad, sexo, raza y región.

En el estudio GS-US-380-1844 la media del cambio en el recuento de células CD4+ desde el momento basal hasta la semana 48 fue de -31 células/mm<sup>3</sup> en los pacientes que cambiaron a B/F/TAF y de 4 células/mm<sup>3</sup> en los pacientes que permanecieron con abacavir/dolutegravir/lamivudina. En el estudio GS-US-380-1878 la media del cambio en el recuento de células CD4+ desde el momento basal hasta

la semana 48 fue de 25 células/mm<sup>3</sup> en los pacientes que cambiaron a B/F/TAF y de 0 células/mm<sup>3</sup> en los pacientes que permanecieron con su pauta basal.

#### *Pacientes coinfectados por el VIH y VHB*

Hay pocos pacientes coinfectados por VIH y VHB tratados con B/F/TAF. En el estudio GS-US-380-1490, se aleatorizaron 8 pacientes con coinfección por VIH/VHB en el momento basal para recibir B/F/TAF. En la semana 48, 7 pacientes tenían supresión del VHB (ADN del VHB <29 UI/ml) y tuvieron ARN del VIH-1 < 50 copias/ml. Faltan los datos de ADN del VHB de 1 paciente en la semana 48. En la semana 144, 5 pacientes tenían supresión del VHB y tuvieron ARN del VIH-1 <50 copias/ml. Faltan los datos del ADN del VHB de 3 pacientes en la semana 144 (1 se perdió para el seguimiento desde la semana 48, 1 se perdió para el seguimiento después de la semana 72, y 1 se perdió para el seguimiento después de la semana 120).

En el estudio GS-US-380-1878 el 100 % (8/8) de los pacientes coinfectados por VIH/VHB en el momento basal del estudio en el grupo de B/F/TAF mantuvieron el ADN del VHB < 29 UI/ml (ausentes = excluidos del análisis) y el ARN del VIH < 50 copias/ml en la semana 48.

#### Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Biktarvy en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento para la infección por el VIH-1 humano (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción

Bictegravir se absorbe después de la administración oral y alcanza concentraciones plasmáticas máximas 2,0 a 4,0 horas después de la administración de B/F/TAF. En condiciones de ayuno, la administración de B/F/TAF con ingesta moderada de grasa (~ 600 kcal, 27 % de grasa) o de mucha grasa (~ 800 kcal, 50 % de grasa) dio como resultado un aumento del AUC de bictegravir (24 %). Este modesto cambio no se considera clínicamente significativo y B/F/TAF se puede administrar con o sin alimentos.

Después de la administración oral de B/F/TAF con o sin alimentos en adultos infectados con VIH-1, las medias de los parámetros farmacocinéticos de múltiples administraciones (CV%) de bictegravir fueron  $C_{\text{máx}} = 6,15 \mu\text{g/ml}$  (22,9 %),  $\text{AUC}_{\text{tau}} = 102 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  (26,9 %) y  $C_{\text{valle}} = 2,61 \mu\text{g/ml}$  (35,2 %).

Emtricitabina se absorbe de forma rápida y extensa después de la administración oral con unas concentraciones plasmáticas máximas 1,5 a 2,0 horas después de la administración de B/F/TAF. La media de biodisponibilidad absoluta de emtricitabina en cápsulas duras de 200 mg fue del 93 %. La exposición sistémica de emtricitabina no se vio afectada cuando emtricitabina se administró con alimentos y B/F/TAF se puede administrar con o sin alimentos.

Después de la administración oral de B/F/TAF con o sin alimentos en adultos infectados por el VIH-1, las medias de los parámetros farmacocinéticos de múltiples administraciones (CV%) de emtricitabina fueron  $C_{\text{máx}} = 2,13 \mu\text{g/ml}$  (34,7 %),  $\text{AUC}_{\text{tau}} = 12,3 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  (29,2 %) y  $C_{\text{valle}} = 0,096 \mu\text{g/ml}$  (37,4 %).

Tenofovir alafenamida se absorbe de forma rápida después de la administración oral, alcanzándose las concentraciones plasmáticas máximas 0,5 a 2,0 horas después de la administración de B/F/TAF. En condiciones en ayuno, la administración de tenofovir alafenamida con ingesta moderada de grasa (~ 600 kcal, 27 % de grasa) y de mucha grasa (~ 800 kcal, 50 % de grasa) dio como resultado un aumento del  $\text{AUC}_{\text{ult}}$  de un 48 % y un 63 %, respectivamente. Estos modestos cambios no se consideran clínicamente significativos y B/F/TAF se puede administrar con o sin alimentos.

Después de la administración oral de B/F/TAF con o sin alimentos en adultos infectados por el VIH-1, los parámetros farmacocinéticos medios de administraciones múltiples (CV%) de tenofovir alafenamida fueron  $C_{\text{máx}} = 0,121 \mu\text{g/ml}$  (15,4 %) y  $\text{AUC}_{\text{tau}} = 0,142 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  (17,3 %).

### Distribución

La unión *in vitro* de bictegravir a las proteínas plasmáticas humanas fue > 99 % (fracción libre ~ 0,25 %). El cociente entre la concentración de bictegravir *in vitro* en sangre humana y plasma fue 0,64.

La unión *in vitro* de emtricitabina a proteínas plasmáticas humanas fue < 4 % y resultó independiente de la concentración en el rango de 0,02 a 200  $\mu\text{g/ml}$ . A la concentración plasmática máxima, la relación de la concentración media del fármaco entre plasma y sangre fue ~ 1,0, y la relación de concentración media del fármaco entre semen y plasma fue ~ 4,0.

La unión *in vitro* de tenofovir a proteínas plasmáticas humanas es < 0,7 % y es independiente de la concentración en el rango de 0,01-25  $\mu\text{g/ml}$ . La unión *ex vivo* de tenofovir alafenamida a proteínas plasmáticas humanas en las muestras recogidas durante los estudios clínicos fue de aproximadamente el 80 %.

### Biotransformación

El metabolismo es la principal vía de eliminación para bictegravir en seres humanos. Los estudios de fenotipado *in vitro* mostraron que bictegravir se metaboliza principalmente por CYP3A y UGT1A1. Después de la administración oral de una dosis única de [ $^{14}\text{C}$ ]-bictegravir, ~ 60 % de la dosis de las heces incluyó el precursor inalterado, el conjugado de desfluorohidroxi-BIC-cisteína y otros metabolitos oxidativos menores. En orina se recogió el 35 % de la dosis, y consistió principalmente en el glucurónido de bictegravir y en otros metabolitos oxidativos menores y sus conjugados de fase II. El aclaramiento renal del precursor inalterado fue mínimo.

Tras la administración de [ $^{14}\text{C}$ ]-emtricitabina, se obtuvo una recuperación completa de la dosis de emtricitabina en la orina (~ 86 %) y las heces (~ 14 %). El 13 % de la dosis se recuperó en la orina en forma de tres aparentes metabolitos. La biotransformación de emtricitabina comprende la oxidación del radical tiólico, para dar los diastereómeros 3'-sulfóxido (~ 9 % de la dosis), y la conjugación con el ácido glucurónico, para formar el 2'-O-glucurónido (~ 4 % de la dosis). No hubo otros metabolitos identificables.

El metabolismo es la ruta de eliminación principal de tenofovir alafenamida en los seres humanos, suponiendo > 80% de una dosis oral. Los estudios *in vitro* han mostrado que tenofovir alafenamida se metaboliza a tenofovir (metabolito principal) por medio de la catepsina A en las PBMC (incluyendo linfocitos y otras células diana del VIH) y los macrófagos, y por medio de la carboxilesterasa-1 en los hepatocitos. *In vivo*, tenofovir alafenamida se hidroliza en las células para formar tenofovir (metabolito principal), que se fosforila al metabolito activo, tenofovir difosfato. En los estudios clínicos humanos, una dosis oral de 25 mg de tenofovir alafenamida dio lugar a unas concentraciones de tenofovir difosfato más de 4 veces superiores en las PBMC y más del 90 % inferiores a las concentraciones de tenofovir en plasma, en comparación con una dosis oral de 245 mg de tenofovir disoproxilo.

### Eliminación

Bictegravir se elimina principalmente por metabolismo hepático. La excreción renal de bictegravir intacto es una vía menor (~ 1 % de la dosis). La semivida de bictegravir en plasma fue de 17,3 horas.

Emtricitabina se excreta principalmente a través de los riñones, por filtración glomerular y por secreción tubular activa. La semivida de emtricitabina en plasma fue de aproximadamente 10 horas.

Tenofovir alafenamida se elimina después de la metabolización a tenofovir. Tenofovir alafenamida y tenofovir tienen una mediana de semivida plasmática de 0,51 y 32,37 horas, respectivamente. Tenofovir se elimina a través de los riñones por filtración glomerular y secreción tubular activa. La excreción renal de tenofovir alafenamida intacto es una vía menor, eliminándose en orina menos del 1 % de la dosis.

### Linealidad

La farmacocinética de múltiples administraciones de bicitegravir es proporcional a la dosis en un intervalo de dosis de 25 a 100 mg. La farmacocinética de múltiples administraciones de emtricitabina es proporcional a la dosis en el intervalo de 25 a 200 mg. Las exposiciones a tenofovir alafenamida son proporcionales a la dosis en el intervalo de 8 mg a 125 mg.

### Otras poblaciones especiales

#### *Insuficiencia renal:*

##### *Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina estimado $\geq 15$ y $< 30$ ml/minuto)*

No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de bicitegravir, tenofovir alafenamida, o tenofovir entre los sujetos sanos y los pacientes con insuficiencia renal grave (ClCr estimado  $\geq 15$  ml/min y  $< 30$  ml/min) en los estudios de fase I. En un estudio de fase I aparte de emtricitabina sola, la exposición sistémica media a emtricitabina fue mayor en pacientes con insuficiencia renal grave (CrCl  $< 30$  ml/min) (33,7  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ) que en sujetos con función renal normal (11,8  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ). No se ha establecido la seguridad de Biktarvy en sujetos con un aclaramiento de creatinina estimado  $\geq 15$  ml/min y  $< 30$  ml/min.

##### *Enfermedad renal terminal (aclaramiento de creatinina estimado $< 15$ ml/minuto)*

Las exposiciones a emtricitabina y tenofovir en 12 pacientes con enfermedad renal terminal (CrCl estimado  $< 15$  ml/min) que estaban en hemodiálisis crónica y que recibieron emtricitabina + tenofovir alafenamida en combinación con elvitegravir + cobicistat como comprimido de combinación a dosis fija en el estudio GS-US-292-1825, fueron significativamente mayores que en pacientes con función renal normal. No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de tenofovir alafenamida en pacientes con enfermedad renal terminal que estaban recibiendo hemodiálisis crónica en comparación con aquellos con función renal normal. En la fase de extensión del estudio GS-US-292-1825, se observó una  $C_{\text{valle}}$  de bicitegravir más baja en pacientes con enfermedad renal terminal que recibieron Biktarvy en comparación con pacientes con función renal normal, pero esta diferencia no se consideró clínicamente relevante. En este estudio no se identificaron reacciones adversas adicionales en pacientes con enfermedad renal terminal que estaban recibiendo hemodiálisis crónica (ver sección 4.8).

No hay datos farmacocinéticos sobre bicitegravir, emtricitabina o tenofovir alafenamida en pacientes con enfermedad renal terminal (CrCl estimado  $< 15$  ml/min) que no reciben hemodiálisis crónica. No se ha establecido la seguridad de Biktarvy en estos pacientes.

#### *Insuficiencia hepática*

No se observaron cambios clínicamente relevantes en la farmacocinética de bicitegravir en sujetos con insuficiencia hepática moderada. La farmacocinética de emtricitabina no se ha estudiado en sujetos con insuficiencia hepática; sin embargo, emtricitabina no sufre un metabolismo significativo a través de las enzimas hepáticas, por lo que la repercusión de la insuficiencia hepática debería ser escasa. No se observaron cambios clínicamente relevantes en la farmacocinética de tenofovir alafenamida o en su metabolito tenofovir en los pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave.

#### *Edad, sexo y raza*

La farmacocinética de bicitegravir, emtricitabina y tenofovir no se ha evaluado por completo en los pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  años de edad). Los análisis de población en los que se utilizaron datos farmacocinéticos combinados de estudios en adultos no identificaron diferencias clínicamente relevantes debidas a la edad, sexo o raza en las exposiciones de bicitegravir, emtricitabina o tenofovir alafenamida o tenofovir alafenamida.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Bictegravir no fue mutagénico ni clastogénico en los ensayos convencionales de genotoxicidad.

Bictegravir no fue carcinogénico en un estudio de 6 meses en ratones transgénicos rasH2 (en dosis de hasta 100 mg/kg/día en machos y 300 mg/kg/día en hembras, lo que dio como resultado exposiciones aproximadamente 15 y 23 veces mayores en machos y hembras, respectivamente, que la exposición en seres humanos en la dosis recomendada para estos), ni en un estudio de 2 años en ratas (en dosis de hasta 300 mg/kg/día, lo que resultó en exposiciones de aproximadamente 31 veces la exposición en humanos).

Los estudios de bictegravir en monos revelaron que el hígado es el principal órgano diana afectado por la toxicidad. La toxicidad hepatobiliar se describió en un estudio de 39 semanas con una dosis de 1.000 mg/kg/día, que dio lugar a exposiciones de aproximadamente 16 veces la exposición en humanos a la dosis recomendada en humanos, y fue parcialmente reversible después de un período de recuperación de 4 semanas.

Los estudios en animales con bictegravir no han mostrado indicios de teratogenicidad ni un efecto sobre la función reproductiva. En descendientes de ratas y conejas tratadas con bictegravir durante el embarazo, no hubo efectos toxicológicamente significativos en los criterios de evaluación del desarrollo.

Los datos de los estudios preclínicos de emtricitabina no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo. Emtricitabina ha demostrado un potencial carcinogénico bajo en ratones y ratas.

Los estudios preclínicos de tenofovir alafenamida en ratas y perros mostraron que los huesos y el riñón son los principales órganos afectados por la toxicidad. La toxicidad ósea se observó en forma de reducción de la densidad mineral ósea en ratas y perros a unas exposiciones a tenofovir al menos 43 veces superiores a las esperadas después de la administración de B/F/TAF. Hubo una mínima infiltración de histiocitos presente en el ojo de perros con exposiciones a tenofovir alafenamida y tenofovir aproximadamente 14 y 43 veces superiores, respectivamente, a las esperadas después de la administración de B/F/TAF.

Tenofovir alafenamida no fue mutagénico ni clastogénico en los ensayos convencionales de genotoxicidad.

Dado que existe una menor exposición a tenofovir en ratas y ratones después de la administración de tenofovir alafenamida en comparación con tenofovir disoproxilo, los estudios de carcinogenicidad y un estudio peri-postnatal en ratas se realizaron solamente con tenofovir disoproxilo. Los estudios convencionales de potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción y el desarrollo no mostraron riesgos especiales para los seres humanos. Los estudios de toxicidad para la reproducción en ratas y conejos no mostraron ningún efecto en los parámetros de apareamiento, fertilidad, embarazo y fetales. No obstante, tenofovir disoproxilo redujo el índice de viabilidad y peso de las crías en un estudio peri-postnatal de toxicidad a dosis tóxicas para la madre.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Núcleo del comprimido

Celulosa microcristalina

Croscarmelosa sódica

Estearato de magnesio



### Recubrimiento con película

Alcohol polivinílico

Dióxido de titanio (E171)

Macrogol

Talco

Óxido de hierro rojo (E172)

Óxido de hierro negro (E172)

## **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

## **6.3 Periodo de validez**

### Frasco

3 años

### Blíster

2 años

## **6.4 Precauciones especiales de conservación**

### Frasco

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad. Mantener el frasco perfectamente cerrado. No utilizar si el sello sobre la abertura del frasco está roto o falta.

### Blíster

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad. No utilizar si la lámina que cubre el blíster está rota o perforada.

## **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Este medicamento está disponible en los siguientes envases:

Frasco de color blanco de polietileno de alta densidad (HDPE, *high density polyethylene*), con un tapón de cierre de seguridad de polipropileno y rosca continua, a prueba de niños, recubierto con una funda de lámina de aluminio activado por inducción que contiene 30 comprimidos recubiertos con película. Cada frasco contiene un desecante de gel de sílice y un relleno de poliéster.

- Envase de 1 frasco con 30 comprimidos recubiertos con película
- Envase de 90 (3 frascos de 30) comprimidos recubiertos con película.

Blísteres compuestos de una película de cloruro de polivinilo/polietileno/policlorotrifluoroetileno (PVC/PE/PCTFE), sellada con un material de cubierta de lámina de aluminio, que contienen un desecante de tamiz molecular en cada cavidad del blíster.

- Envase de 30 comprimidos recubiertos con película (4 x tiras de blíster con 7 comprimidos recubiertos con película y 1 x tira de blíster con 2 comprimidos recubiertos con película)
- Envase de 90 comprimidos recubiertos con película (3 blísteres de 30).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

La eliminación del medicamento no utilizado y de los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

**7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlanda

**8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 21/junio/2018

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

05/2021

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.