

**ANEXO I**

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

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg comprimidos recubiertos con película  
Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene bictegavir sódico equivalente a 30 mg de bictegavir, 120 mg de emtricitabina y tenofovir alafenamida fumarato equivalente a 15 mg de tenofovir alafenamida.

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

Cada comprimido recubierto con película contiene bictegavir sódico equivalente a 50 mg de bictegavir, 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).

Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimido recubierto con película de color rosa, en forma de cápsula, marcado en una de las caras del comprimido con «BVY» y con una ranura en la otra cara del comprimido. Cada comprimido mide aproximadamente 14 mm × 6 mm. La ranura sirve únicamente para ayudar a fraccionar el comprimido y facilitar la deglución, pero no para dividir en dosis iguales.

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

Comprimido recubierto con película de color marrón púrpuro, 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 la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) en adultos y pacientes pediátricos a partir de 2 años de edad con un peso de al menos 14 kg 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

*Pacientes pediátricos a partir de 2 años de edad con un peso de al menos 14 kg y menos de 25 kg*  
Un comprimido de 30 mg/120 mg/15 mg que se debe tomar una vez al día.

*Adultos y pacientes pediátricos con un peso de al menos 25 kg*  
Un comprimido de 50 mg/200 mg/25 mg 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.

## Poblaciones especiales

### *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 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).

### *Insuficiencia renal*

No se requiere un ajuste de la dosis de Biktarvy en pacientes con un peso  $\geq 35$  kg con un aclaramiento de creatinina estimado ( $\text{CrCl}$ )  $\geq 30$  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, Biktarvy se debe administrar 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).

No se dispone de datos para hacer recomendaciones posológicas en pacientes con un peso  $< 35$  kg con insuficiencia renal ni en pacientes pediátricos menores de 18 años con enfermedad renal terminal.

### *Población pediátrica*

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Biktarvy en niños menores de 2 años de edad o con un peso menor de 14 kg. No se dispone de datos.

## Forma de administración

Vía oral.

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

Debido al sabor amargo, se recomienda que los comprimidos no se mastiquen ni trituren. Para pacientes que no pueden tragar el comprimido entero, este se puede dividir por la mitad y las dos mitades se tomarán una después de la otra, asegurándose de tomar la dosis completa inmediatamente.

### **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**

#### 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 y el peso, hay en algunos casos evidencia de un efecto del tratamiento. 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 posparto 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

Se han notificado casos de insuficiencia renal durante la poscomercialización, incluyendo insuficiencia renal aguda y tubulopatía renal proximal, con productos que contienen tenofovir alafenamida. 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 o suplementos

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

En pacientes embarazadas, se recomienda ajustar la dosis en caso de administración concomitante de antiácidos que contengan cationes polivalentes, medicamentos orales o suplementos (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.

#### Población pediátrica

Se han notificado reducciones de la densidad mineral ósea ( $DMO \geq 4\%$ ) de la columna y de todo el cuerpo menos la cabeza en pacientes de 3 a < 12 años de edad que recibieron productos que contienen tenofovir alafenamida durante 48 semanas (ver sección 4.8). Los efectos a largo plazo de los cambios en la DMO del hueso en crecimiento, incluido el riesgo de fractura, son inciertos. Se recomienda un abordaje multidisciplinar para decidir una supervisión adecuada durante el tratamiento.

#### 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 disoproxilo, 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 bictegavir, por lo que no se recomienda la administración concomitante.

Bictegavir 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 bictegavir 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).

Bictegavir 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.

Bictegavir 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**

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>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 bictegavir 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 bictegavir, componente de Biktarvy.
<b>ANTIINFECCIOSOS</b>		
<b>Antimicobacterianos</b>		
Rifampicina (600 mg una vez al día), bictegavir <sup>1</sup>  (Inducción de CYP3A, UGT1A1 y P-gp)	Bictegavir: 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 bictegavir, componente de Biktarvy.
Rifabutina (300 mg una vez al día), bictegavir <sup>1</sup>  (Inducción de CYP3A y P-gp)	Bictegavir: 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 bictegavir y tenofovir alafenamida.	No se recomienda la administración concomitante.
<b>Fármacos antivirales contra el VIH-1</b>		
Atazanavir (300 mg una vez al día), cobicistat (150 mg una vez al día), bictegavir <sup>1</sup>  (Inhibición de CYP3A, UGT1A1 y P-gp/BCRP)	Bictegavir: AUC: ↑ 306 % C <sub>máx</sub> : ↔	No se recomienda la administración concomitante.
Atazanavir (400 mg una vez al día), bictegavir <sup>1</sup>  (Inhibición de CYP3A y UGT1A1)	Bictegavir: AUC: ↑ 315 % C <sub>máx</sub> : ↔	

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 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 medicamentos 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 %	<i>Para pacientes no embarazadas:</i> Biktarvy no se debe tomar de forma simultánea con antiácidos o suplementos que contengan magnesio y/o aluminio debido a que se prevé que reduzcan de forma sustancial 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 o suplementos que contengan magnesio y/o aluminio.  <i>Para pacientes embarazadas:</i> Biktarvy se debe administrar al menos 2 horas antes o 6 horas después de tomar antiácidos o suplementos que contengan aluminio y/o magnesio, con independencia de los alimentos.

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
<p>Zinc</p> <p>(Quelación con cationes polivalentes)</p>	<p>Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Biktarvy.</p> <p>La administración concomitante puede disminuir las concentraciones plasmáticas de bictegravir.</p>	<p><i>Para pacientes no embarazadas:</i> Biktarvy se debe administrar al menos 2 horas antes de la administración de medicamentos orales o suplementos que contengan zinc, o tomarse los dos juntos con alimentos en cualquier momento.</p> <p><i>Para pacientes embarazadas:</i> Biktarvy se debe administrar al menos 2 horas antes o 6 horas después de tomar medicamentos orales o suplementos que contengan zinc. De forma alternativa, Biktarvy y los medicamentos orales o suplementos que contengan zinc se pueden tomar juntos con alimentos en cualquier momento.</p>
<p>Fumarato ferroso (324 mg dosis única), bictegravir</p> <p>(Quelación con cationes polivalentes)</p>	<p>Bictegravir (administración simultánea, en ayunas): AUC: ↓ 63 % C<sub>máx</sub>: ↓ 71 %</p> <p>Bictegravir (administración simultánea, con alimentos): AUC: ↔ C<sub>máx</sub>: ↓ 25 %</p>	<p><i>Para pacientes no embarazadas:</i> Biktarvy se debe administrar al menos 2 horas antes de la administración de medicamentos orales o suplementos que contengan hierro, o tomarse los dos juntos con alimentos en cualquier momento.</p> <p><i>Para pacientes embarazadas:</i> Biktarvy se debe administrar al menos 2 horas antes o 6 horas después de tomar medicamentos orales o suplementos que contengan hierro. De forma alternativa, Biktarvy y los medicamentos orales o suplementos que contengan hierro se pueden tomar juntos con alimentos en cualquier momento.</p>
<p>Carbonato de calcio (1.200 mg dosis única), bictegravir</p> <p>(Quelación con cationes polivalentes)</p>	<p>Bictegravir (administración simultánea, en ayunas): AUC: ↓ 33 % C<sub>máx</sub>: ↓ 42 %</p> <p>Bictegravir (administración simultánea, con alimentos): AUC: ↔ C<sub>máx</sub>: ↔</p>	<p><i>Para pacientes no embarazadas:</i> Biktarvy y los medicamentos orales o suplementos que contienen calcio se pueden tomar juntos, con independencia de los alimentos.</p> <p><i>Para pacientes embarazadas:</i> Biktarvy se debe administrar al menos 2 horas antes o 6 horas después de tomar medicamentos orales o suplementos que contengan calcio. De forma alternativa, Biktarvy y los medicamentos orales o suplementos que contengan calcio se pueden tomar juntos con alimentos en cualquier momento.</p>

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
<p>Sucralfato</p> <p>(Quelación con cationes polivalentes)</p>	<p>Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Biktarvy.</p> <p>La administración concomitante puede disminuir las concentraciones plasmáticas de bicittegravir.</p>	<p>No se recomienda la administración concomitante.</p>
<b>ANTIDEPRESIVOS</b>		
<p>Sertralina (50 mg dosis única), tenofovir alafenamida<sup>6</sup></p>	<p>Tenofovir alafenamida: AUC: ↔ C<sub>máx</sub>: ↔</p> <p>Sertralina: AUC: ↔ C<sub>máx</sub>: ↔</p> <p>No se espera interacción con bicittegravir y emtricitabina.</p>	<p>No es necesario ajustar la dosis cuando se administran de forma concomitante.</p>
<b>INMUNOSUPRESORES</b>		
<p>Ciclosporina (vía intravenosa u oral)</p> <p>(Inhibición de P-gp)</p>	<p>Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Biktarvy.</p> <p>Se espera que la administración concomitante de ciclosporina (vía intravenosa u oral) aumente las concentraciones plasmáticas de bicittegravir y tenofovir alafenamida.</p>	<p>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.</p>
<b>ANTIDIABÉTICOS ORALES</b>		
<p>Metformina (500 mg dos veces al día), bicittegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida</p> <p>(Inhibición de OCT2/MATE1)</p>	<p>Metformina: AUC: ↑ 39 % C<sub>mín</sub>: ↑ 36 % C<sub>máx</sub>: ↔</p>	<p>No es necesario ajustar la dosis cuando se administran de forma concomitante en pacientes con función renal normal.</p> <p>En pacientes con insuficiencia renal moderada, se debe considerar una monitorización estrecha al comienzo de la administración concomitante de bicittegravir 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.</p>
<b>ANTICONCEPTIVOS ORALES</b>		
<p>Norgestimato (0,180/0,215/0,250 mg una vez al día)/etinilestradiol (0,025 mg una vez al día)/bicittegravir<sup>1</sup></p> <hr/> <p>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></p>	<p>Norelgestromina: AUC: ↔ C<sub>mín</sub>: ↔ C<sub>máx</sub>: ↔</p> <p>Norgestrel: AUC: ↔ C<sub>mín</sub>: ↔ C<sub>máx</sub>: ↔</p> <p>Etinilestradiol: AUC: ↔ C<sub>mín</sub>: ↔ C<sub>máx</sub>: ↔</p>	<p>No es necesario ajustar la dosis cuando se administran de forma concomitante.</p>

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>SEDANTES/HIPNÓTICOS</b>		
Midazolam (2 mg jarabe oral, dosis única), bicitegravir/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 bicitegravir 75 mg en dosis única.
- 2 Este estudio se realizó utilizando bicitegravir/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

Existe un elevado número de datos en mujeres embarazadas (datos en más de 1.000 embarazos expuestos) que indican que emtricitabina o tenofovir alafenamida no producen malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal. Existen algunos datos en mujeres embarazadas (datos en entre 300-1.000 embarazos) que indican que bicitegravir 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 posnatal. Los estudios de bicitegravir 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).

En un estudio realizado en mujeres embarazadas que recibieron Biktarvy, las exposiciones a bicitegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida fueron menores durante el embarazo (ver sección 5.2).

Por lo tanto, Biktarvy se puede usar durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto. Además, se debe realizar aún más un seguimiento estrecho de la carga viral de acuerdo con las guías de tratamiento establecidas.

##### Lactancia

Se desconoce si bicitegravir se excreta en la leche materna. Emtricitabina se excreta en la leche materna. De acuerdo con los datos publicados, tenofovir alafenamida se excreta en la leche materna a niveles bajos. Se estima que la dosis relativa en lactantes (DRL) es inferior al 0,1 % de la dosis materna ajustada por peso. En estudios en animales, bicitegravir se detectó en el plasma de crías de rata lactantes probablemente debido a la presencia de bicitegravir en la leche, sin efectos en las crías lactantes.

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 conviven con el VIH no den el pecho a sus hijos.

### 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**

La influencia de Biktarvy sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas puede ser pequeña. 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

En estudios clínicos de pacientes que no habían recibido tratamiento previo tratados con Biktarvy, las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en la fase de doble ciego (semana 144) fueron cefalea (5 %), diarrea (5 %) y náuseas (4 %).

##### Tabla de reacciones adversas

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. Las reacciones adversas de la Tabla 2 se muestran según la clasificación por órganos y sistemas 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. Tabla 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>
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	
Poco frecuentes:	artralgia
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	
Frecuentes:	fatiga
<i>Exploraciones complementarias</i>	
Frecuentes:	aumento de peso

- 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 la fase de doble ciego (semana 144) de los estudios clínicos de fase III de Biktarvy en pacientes que no habían recibido tratamiento previo (GS-US-380-1489 y GS-US-380-1490).
- 2 Esta reacción adversa no se observó en los estudios clínicos de medicamentos que contenían 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 reacciones adversas 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 reacciones adversas hepáticas hasta la semana 144 en los estudios clínicos de Biktarvy.

#### *Población pediátrica*

La seguridad de Biktarvy se evaluó en un estudio clínico abierto (GS-US-380-1474) en 50 adolescentes infectados por el VIH-1 de 12 a < 18 años de edad con un peso  $\geq 35$  kg hasta la semana 96 (fase principal de 48 semanas y extensión de 48 semanas), en 50 niños de 6 a < 12 años de edad con un peso  $\geq 25$  kg hasta la semana 96 (fase principal de 48 semanas y extensión de 48 semanas), y en 22 niños  $\geq 2$  años de edad con un peso  $\geq 14$  a < 25 kg hasta la semana 24. En este estudio no se han observado reacciones adversas nuevas en sujetos pediátricos a partir de 2 años de edad que conviven con el VIH-1 en comparación con sujetos adultos que conviven con el VIH-1. No se recopilaron datos sobre la densidad mineral ósea en este estudio. Se han notificado reducciones de la DMO  $\geq 4$  % de la columna y de todo el cuerpo menos la cabeza en pacientes pediátricos que recibieron otros productos que contenían tenofovir alafenamida durante 48 semanas (ver sección 4.4).

#### 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).

##### *Embarazo*

Biktarvy se evaluó en un estudio clínico de 33 mujeres adultas embarazadas infectadas por el VIH-1 virológicamente suprimidas (ARN del VIH-1 < 50 copias/ml) que recibieron 50 mg/200 mg/25 mg de Biktarvy una vez al día desde el segundo o tercer trimestre hasta después del parto. No hubo ningún hallazgo de seguridad nuevo en comparación con el perfil de seguridad conocido de Biktarvy en adultos infectados por el VIH-1.

#### 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 nacional de notificación** incluido en el Apéndice V.

### **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'-desoxicidina. 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 bicitegravir 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 bicitegravir oscilaron entre < 0,05 y 6,6 nM. La CE<sub>95</sub> ajustada a proteínas de bicitegravir fue 361 nM (0,162 µg/ml) para la cepa salvaje del virus VIH-1. Bicitegravir 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 bicitegravir en cultivo celular. En una selección se observaron las sustituciones de los aminoácidos M50I y R263K, y la sensibilidad fenotípica a bicitegravir 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 bicitegravir 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.

##### *In vivo*

En pacientes que no habían recibido tratamiento previo (estudios GS-US-380-1489 y GS-US-380-1490), hasta la semana 144 de la fase de doble ciego o las 96 semanas de la fase de extensión abierta, ningún paciente que recibió Biktarvy, con ARN del VIH-1  $\geq 200$  copias/ml en el momento de confirmarse el fracaso virológico o abandono temprano del fármaco del estudio, 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 datos). 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.

En pacientes virológicamente suprimidos (estudios GS-US-380-1844 y GS-US-380-1878), ningún paciente que recibió Biktarvy, con ARN del VIH-1  $\geq 200$  copias/ml en el momento de confirmarse el fracaso virológico, en la semana 48, o abandono temprano del fármaco del estudio, tuvo VIH-1 con resistencia genotípica o fenotípica emergente a bicitegravir, emtricitabina o tenofovir alafenamida en la población de análisis final de resistencia (n = 2).

#### *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). Además, hay datos adicionales de eficacia y seguridad disponibles de adultos que recibieron Biktarvy en la fase abierta durante 96 semanas adicionales después de la semana 144 en una fase de extensión opcional de estos estudios (n = 1.025).

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 veinticuatro por ciento (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 ( <i>missing data</i> ) durante la ventana pero en tratamiento con la medicación del estudio	2 %	< 1 %	1 %	1 %	< 1 %	1 %
<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 %

	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; 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  $\geq 50$  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  $\geq 50$  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.

En la fase de extensión abierta de 96 semanas opcional de los estudios GS-US-380-1489 y GS-US-380-1490, se alcanzaron y mantuvieron tasas altas de supresión virológica.

#### *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 diecisiete por ciento (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 diecinueve por ciento (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 disoproxilo 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.

#### *Embarazo*

En el estudio GS-US-380-5310 se evaluaron la farmacocinética, eficacia y seguridad de B/F/TAF una vez al día en un estudio clínico abierto de mujeres adultas embarazadas con VIH-1 virológicamente suprimidas desde el segundo o tercer trimestre hasta después del parto (n = 33). Las 32 participantes adultas que completaron el estudio mantuvieron todas ellas la supresión virológica durante el embarazo, el parto y hasta la semana 18 después del parto. La mediana (Q1, Q3) del recuento de células CD4+ en el momento basal del estudio fue de 558 (409, 720) células/ $\mu$ l, y la mediana (Q1, Q3) del cambio en el recuento de células CD4+ desde el inicio hasta la semana 12 después del parto fue de 159 (27, 296) células/ $\mu$ l. Todos los 29 participantes neonatos tuvieron un resultado negativo/indetectable en la PCR para VIH-1 en el momento del nacimiento y/o de las 4 a 8 semanas de edad.

#### Población pediátrica

En el estudio GS-US-380-1474 se evaluaron la farmacocinética, seguridad y eficacia de B/F/TAF en niños y adolescentes con VIH virológicamente suprimidos de 12 a < 18 años de edad ( $\geq$  35 kg) (n = 50), de 6 a < 12 años de edad ( $\geq$  25 kg) (n = 50), y  $\geq$  2 años de edad ( $\geq$  14 a < 25 kg) (n = 22).

Cohorte 1: adolescentes virológicamente suprimidos (n = 50; 12 a < 18 años;  $\geq$  35 kg)

Los pacientes de la cohorte 1 tenían una media de edad de 14 años (rango: 12 a 17) y un peso basal medio de 51,7 kg (rango: 35 a 123), el 64 % eran niñas, el 27 % asiáticos y el 65 % negros.

Basalmente, la mediana del recuento de células CD4+ fue de 750 células/mm<sup>3</sup> (rango: 337 a 1.207) y la mediana de CD4+% fue del 33 % (rango: 19 % a 45 %).

Después de cambiar a B/F/TAF, el 98 % (49/50) de los pacientes de la cohorte 1 permanecieron suprimidos (ARN del VIH-1 < 50 copias/ml) en la semana 48. La media del cambio del recuento de células CD4+ en la semana 48 con respecto al momento basal fue de -22 células/mm<sup>3</sup>. Dos de los 50 pacientes cumplieron los criterios de inclusión en la población de análisis de resistencia hasta la semana 48. No se detectó resistencia emergente a B/F/TAF hasta la semana 48.

Cohorte 2: niños virológicamente suprimidos (n = 50; 6 a < 12 años;  $\geq$  25 kg)

Los pacientes de la cohorte 2 tenían una media de edad de 10 años (rango: 6 a 11) y un peso basal medio de 31,9 kg (rango: 25 a 69), el 54 % eran niñas, el 22 % asiáticos y el 72 % negros. Basalmente, la mediana del recuento de células CD4+ fue de 898 células/mm<sup>3</sup> (rango: 390 a 1.991) y la mediana de CD4+% fue del 37 % (rango: 19 % a 53 %).

Después de cambiar a B/F/TAF, el 98 % (49/50) de los pacientes de la cohorte 2 permanecieron suprimidos (ARN del VIH-1 < 50 copias/ml) en la semana 48. La media del cambio del recuento de células CD4+ en la semana 48 con respecto al momento basal fue de -40 células/mm<sup>3</sup>. Ninguno de los pacientes cumplió los criterios de inclusión en el análisis de resistencia hasta la semana 48.

Cohorte 3: niños virológicamente suprimidos (n = 22;  $\geq$  2 años;  $\geq$  14 kg a < 25 kg)

Los pacientes de la cohorte 3 tenían una media de edad de 5 años (rango: 3 a 9) y un peso basal medio de 18,8 kg (rango: 14 a 24), el 50 % eran niñas, el 23 % asiáticos y el 73 % negros. Basalmente, la mediana del recuento de células CD4+ fue de 962 células/mm<sup>3</sup> (rango: 365 a 1.986) y la mediana de CD4+% fue del 32 % (rango: 24 % a 46 %).

Después de cambiar a B/F/TAF, el 91 % (20/22) de los pacientes de la cohorte 3 permanecieron suprimidos (ARN del VIH-1 < 50 copias/ml) en la semana 24. La media del cambio del recuento de células CD4+ en la semana 24 con respecto al momento basal fue de -126 células/mm<sup>3</sup> y la media del cambio de células CD4+% en la semana 24 con respecto al momento basal fue de 0,2 % (rango: -7,7 % a 7,5 %). Ninguno de los pacientes cumplió los criterios de inclusión en el análisis de resistencia hasta la semana 24.

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 de emtricitabina entre plasma y sangre fue ~ 1,0, y la relación de concentración media de emtricitabina 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 µg/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 [<sup>14</sup>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 [<sup>14</sup>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 bictegravir 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 hepática*

No se observaron cambios clínicamente relevantes en la farmacocinética de bictegavir 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.

### *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 bictegavir, 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) ( $33,7 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ ) que en sujetos con función renal normal ( $11,8 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ ). 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 bictegavir 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 bictegavir, 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.

### *Edad, sexo y raza*

La farmacocinética de bictegavir, 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 bictegavir, emtricitabina o tenofovir alafenamida o tenofovir alafenamida.

### *Población pediátrica*

En el estudio GS-US-380-1474 la media de la  $C_{\text{máx}}$  de bictegavir y de las exposiciones de emtricitabina y tenofovir alafenamida (AUC y/o  $C_{\text{máx}}$ ) alcanzadas en 50 niños de 6 a  $< 12$  años de edad ( $\geq 25$  kg) que recibieron la dosis de 50 mg/200 mg/25 mg de B/F/TAF y en 22 niños  $\geq 2$  años de edad ( $\geq 14$  a  $< 25$  kg) que recibieron la dosis de 30 mg/120 mg/15 mg de B/F/TAF, fueron, en general, superiores a las medias de las exposiciones alcanzadas en adultos. Las exposiciones a bictegavir, emtricitabina, tenofovir alafenamida y tenofovir en niños, adolescentes y adultos se presentan en la Tabla 5.

**Tabla 5. Exposiciones a bictegravir, emtricitabina, tenofovir alafenamida y tenofovir en niños, adolescentes y adultos**

	Niños ≥ 2 años de edad ≥ 14 a < 25 kg <sup>a</sup>	Niños de 6 a < 12 años de edad ≥ 25 kg <sup>a</sup>	Adolescentes de 12 a < 18 años de edad ≥ 35 kg <sup>a</sup>	Adultos <sup>b</sup>
	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
<b>BIC</b>				
AUC <sub>tau</sub> (ng•h/ml)	108.364,5 (22,9)	121.034,2 (36,4)	109.668,1 (30,6)	94.227,1 (34,7)
C <sub>máx</sub> (ng/ml)	10.040,0 (19,9)	10.988,8 (28,3)	8.087,1 (29,9)	6.801,6 (30,1)
C <sub>tau</sub> (ng/ml)	1.924,5 (78,3) <sup>c</sup>	2.366,6 (78,8) <sup>d</sup>	2.327,4 (48,6)	2.256,7 (47,3) <sup>g</sup>
<b>FTC</b>				
AUC <sub>tau</sub> (ng•h/ml)	14.991,2 (21,9)	17.565,1 (36,9)	13.579,1 (21,7)	12.293,6 (29,2)
C <sub>máx</sub> (ng/ml)	3.849,2 (34,7)	3.888,4 (31,0)	2.689,2 (34,0)	2.127,0 (34,7)
C <sub>tau</sub> (ng/ml)	210,3 (242,9) <sup>c</sup>	226,7 (322,8) <sup>d</sup>	64,4 (25,0)	96,0 (37,4) <sup>h</sup>
<b>TAF</b>				
AUC <sub>tau</sub> (ng•h/ml)	305,4 (42,6)	434,5 (94,9) <sup>e</sup>	347,9 (113,2) <sup>f</sup>	229,3 (63,0)
C <sub>máx</sub> (ng/ml)	413,8 (31,0)	581,8 (99,9) <sup>d</sup>	333,9 (110,6)	276,5 (62,4)
C <sub>tau</sub> (ng/ml)	N/A	N/A	N/A	N/A
<b>TFV</b>				
AUC <sub>tau</sub> (ng•h/ml)	326,6 (23,8)	427,7 (28,5)	333,5 (31,5)	292,6 (27,4) <sup>i</sup>
C <sub>máx</sub> (ng/ml)	21,9 (29,2)	35,5 (89,0)	24,0 (64,2)	15,2 (26,1) <sup>i</sup>
C <sub>tau</sub> (ng/ml)	10,3 (30,5) <sup>c</sup>	14,0 (30,2) <sup>d</sup>	11,1 (32,4)	10,6 (28,5) <sup>i</sup>

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

N/A = no aplicable; %CV = porcentaje del coeficiente de variación

Los datos se presentan como medias (%CV).

a Datos de FC intensiva del estudio GS-US-380-1474

b Datos de FC intensiva de los estudios GS-US-380-1489, GS-US-380-1490, GS-US-380-1844, GS-US-380-1878 para las exposiciones FC a BIC, FTC y TAF, y datos de FC poblacional de los estudios GS-US-292-0104 y GS-US-292-0111 para las exposiciones FC a TFV

c n = 11

d n = 24

e n = 22

f n = 23

g n = 75

h n = 74

i n = 841

### Embarazo

Las exposiciones plasmáticas a bictegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida fueron menores durante el embarazo en comparación con las de después del parto, mientras que las exposiciones después del parto fueron en general mayores que en las mujeres adultas no embarazadas (Tabla 6). Por lo general, las exposiciones fueron similares entre el segundo y tercer trimestre del embarazo; las exposiciones también fueron generalmente similares entre las semanas 6 y 12 después del parto. Teniendo en cuenta las relaciones exposición-respuesta de bictegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida, los cambios en la exposición durante el embarazo no se consideran clínicamente relevantes; no obstante, se recomiendan ajustes de la dosis específicos para la administración concomitante de medicamentos orales o suplementos que contengan cationes polivalentes a pacientes

embarazadas (ver sección 4.5).

**Tabla 6. Parámetros FC en estado estacionario de bictegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida en mujeres embarazadas infectadas por el VIH virológicamente suprimidas en el tercer trimestre y en la semana 12 después del parto en comparación con datos históricos de mujeres adultas con VIH-1 no embarazadas**

Parámetro Media (CV%)	Tercer trimestre (N = 30)	Semana 12 después del parto (N = 32)	Mujeres adultas con VIH-1 no embarazadas
<b>Bictegravir</b>			
C <sub>máx</sub> (µg por ml)	5,37 (25,9)	11,0 (24,9)	6,15 (22,9) <sup>b</sup>
AUC <sub>tau</sub> (µg•h por ml)	60,2 (29,1)	148 (28,5)	102 (26,9) <sup>b</sup>
AUC <sub>tau</sub> libre <sup>a</sup> (µg•h por ml)	0,219 (33,9)	0,374 (32,2)	ND
C <sub>valle</sub> (µg por ml)	1,07 (41,7)	3,64 (34,1)	2,61 (35,2) <sup>b</sup>
<b>Emtricitabina</b>			
C <sub>máx</sub> (µg por ml)	2,59 (26,5)	3,36 (26,9)	2,13 (34,7) <sup>c</sup>
AUC <sub>tau</sub> (µg•h por ml)	10,4 (20,3)	15,3 (21,9)	12,3 (29,2) <sup>c</sup>
C <sub>valle</sub> (µg por ml)	0,05 (27,2)	0,08 (33,7)	0,096 (37,4) <sup>c</sup>
<b>Tenofovir alafenamida</b>			
C <sub>máx</sub> (µg por ml)	0,27 (42,1)	0,49 (52,5)	0,121 (15,4) <sup>d</sup>
AUC <sub>tau</sub> (µg•h por ml)	0,21 (45,0)	0,30 (31,8)	0,142 (17,3) <sup>d</sup>
AUC <sub>tau</sub> libre <sup>a</sup> (µg•h por ml)	0,016 (28,4)	0,017 (23,4)	ND

CV = Coeficiente de variación; ND = No disponible

a Se calculó mediante la corrección de las AUC<sub>tau</sub> estimadas individuales según el % de fracción libre.

b Procedente del análisis FC poblacional en los estudios 1489, 1490, 1844 y 1878; N = 1193.

c Procedente del análisis FC intensivo en los estudios 1489, 1490, 1844 y 1878; N = 77.

d Procedente del análisis FC poblacional en los estudios 1489 y 1490; N = 486.

### 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 disoproxil, los estudios de carcinogenicidad y un estudio peri-posnatal en ratas se realizaron solamente con tenofovir disoproxil. 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 disoproxil 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 (E460)

Croscarmelosa sódica (E468)

Estearato de magnesio (E470b)

#### Recubrimiento con película

Alcohol polivinílico (E203)

Dióxido de titanio (E171)

Macrogol (E1521)

Talco (E553b)

Óxido de hierro rojo (E172)

Óxido de hierro negro (E172)

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

3 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

Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg comprimidos y 50 mg/200 mg/25 mg comprimidos se presentan en un 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.

### Blíster

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg en 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  
EU/1/18/1289/005

EU/1/18/1289/006

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

Fecha de la primera autorización: 21/junio/2018

Fecha de la última renovación: 10/enero/2023

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

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

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Gilead Sciences Ireland UC  
IDA Business & Technology Park  
Carrigtohill  
County Cork  
Irlanda

## **B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

## **C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

## **D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2. de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

**TEXTO DE LA ETIQUETA DEL FRASCO Y DE LA CAJA**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg comprimidos recubiertos con película bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido recubierto con película contiene bictegravir sódico equivalente a 30 mg de bictegravir, 120 mg de emtricitabina y tenofovir alafenamida fumarato equivalente a 15 mg de tenofovir alafenamida.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

30 comprimidos recubiertos con película

90 (3 frascos de 30) comprimidos recubiertos con película

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad. **Mantener el frasco perfectamente cerrado.**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlanda

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

EU/1/18/1289/005 30 comprimidos recubiertos con película  
EU/1/18/1289/006 90 (3 frascos de 30) comprimidos recubiertos con película

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg [Solo en el embalaje exterior]

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único. [Solo en el embalaje exterior]

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC {número}  
SN {número}  
NN {número}

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

**TEXTO DE LA ETIQUETA DEL FRASCO Y DE LA CAJA**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

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.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

30 comprimidos recubiertos con película

90 (3 frascos de 30) comprimidos recubiertos con película

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad. **Mantener el frasco perfectamente cerrado.**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlanda

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

EU/1/18/1289/001 30 comprimidos recubiertos con película  
EU/1/18/1289/002 90 (3 frascos de 30) comprimidos recubiertos con película

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg [Solo en el embalaje exterior]

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único. [Solo en el embalaje exterior]

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC {número}  
SN {número}  
NN {número}  
[Solo en el embalaje exterior]

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**ENVASE UNITARIO DE BLÍSTERES**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película  
bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

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.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

30 comprimidos recubiertos con película

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlanda

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

EU/1/18/1289/003 30 comprimidos recubiertos con película

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Biktarvy [solo en el embalaje exterior]

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC {número}  
SN {número}  
NN {número}

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CAJA EXTERIOR DEL ENVASE DE BLÍSTERES MÚLTIPLE (INCLUYE BLUE BOX)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película  
bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

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.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Envase múltiple: 90 (3 blísteres de 30) comprimidos recubiertos con película

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlanda

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

EU/1/18/1289/004 90 (3 blísteres de 30) comprimidos recubiertos con película

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Biktarvy [solo en el embalaje exterior]

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC {número}  
SN {número}  
NN {número}

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CAJA INTERMEDIA DEL ENVASE DE BLÍSTERES MÚLTIPLE (SIN BLUE BOX)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película  
bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

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.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

30 comprimidos recubiertos con película. Componente de un envase múltiple. No se puede vender por separado.

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlanda

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

EU/1/18/1289/004 90 (3 envases de blísteres de 30) comprimidos recubiertos con película

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Biktarvy [solo en el embalaje exterior]

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS**

**BLÍSTER (blíster de 7 comprimidos)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg comprimidos  
bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Gilead Sciences Ireland UC

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. OTROS**

Lun  
Mar  
Mie  
Jue  
Vie  
Sab  
Dom

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS**

**BLÍSTER (blíster de 2 comprimidos)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg comprimidos  
bictegavir/emtricitabina/tenofovir alafenamida

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Gilead Sciences Ireland UC

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. OTROS**

Día Se incluye un espacio en blanco subrayado.  
Día Se incluye un espacio en blanco subrayado.

## **B. PROSPECTO**

## Prospecto: información para el usuario

### **Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg comprimidos recubiertos con película** bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

**Si le han recetado Biktarvy a su hijo, tenga en cuenta que toda la información de este prospecto está dirigida a su hijo (en este caso, cuando lea “usted” sustitúyalo por “su hijo”).**

#### Contenido del prospecto

1. Qué es Biktarvy y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Biktarvy
3. Cómo tomar Biktarvy
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Biktarvy
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. Qué es Biktarvy y para qué se utiliza

Biktarvy contiene tres principios activos:

- **bictegravir**, un medicamento antirretroviral conocido como inhibidor de la transferencia de las hebras de la integrasa (INI)
- **emtricitabina**, un medicamento antirretroviral de un tipo conocido como nucleósido inhibidor de la transcriptasa inversa (ITIAN)
- **tenofovir alafenamida**, un medicamento antirretroviral de un tipo conocido como nucleótido inhibidor de la transcriptasa inversa (ITIANt)

Biktarvy es un comprimido único para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana 1 (VIH-1) en adultos, adolescentes y niños a partir de 2 años de edad, que pesen al menos 14 kg.

Biktarvy reduce la cantidad de VIH presente en el organismo. Esto mejorará el sistema inmunitario y se disminuye el riesgo de desarrollar enfermedades asociadas con la infección por el VIH.

#### 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Biktarvy

##### No tome Biktarvy

- **Si es alérgico a bictegravir, emtricitabina, tenofovir alafenamida** o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- **Si actualmente está tomando alguno de los siguientes medicamentos:**
  - **rifampicina**, utilizada para tratar algunas infecciones bacterianas como la tuberculosis
  - **hierba de San Juan** (*Hypericum perforatum*, hipérico), un medicamento a base de plantas utilizado para la depresión y la ansiedad, o productos que la contengan.

→ Si está tomando alguno de estos medicamentos, **no tome Biktarvy y consulte a su médico inmediatamente.**

### Advertencias y precauciones

#### Consulte a su médico antes de empezar a tomar Biktarvy:

- **Si tiene problemas hepáticos o antecedentes de enfermedad hepática, incluida la hepatitis.** Los pacientes que padecen de enfermedades hepáticas, como la hepatitis B o C crónica, y están en tratamiento con antirretrovirales, tienen más riesgo de presentar complicaciones hepáticas graves y potencialmente mortales. Si tiene infección por el virus de la hepatitis B, su médico evaluará detenidamente la mejor pauta terapéutica para usted.
  - **Si tiene hepatitis B.** Los problemas hepáticos pueden empeorar después de dejar de tomar Biktarvy.
- No deje de tomar Biktarvy si tiene hepatitis B. Hable antes con su médico. Puede consultar más detalles en la sección 3, *No interrumpa el tratamiento con Biktarvy.*
- **Si ha tenido una enfermedad renal o si las pruebas han mostrado problemas en los riñones.** Su médico puede solicitar que le realicen análisis de sangre para controlar cómo funcionan sus riñones al inicio y durante el tratamiento con Biktarvy.

#### Mientras esté tomando Biktarvy

Una vez que empiece a tomar Biktarvy, esté atento a:

- **Signos de inflamación o infección**
- **Dolor articular, rigidez o problemas óseos**

→ **Si nota cualquiera de estos síntomas, informe a su médico inmediatamente.** Puede consultar más información en la sección 4, *Posibles efectos adversos.*

Existe la posibilidad de que pueda experimentar problemas renales si toma Biktarvy durante un periodo de tiempo prolongado (ver *Advertencias y precauciones*).

Este medicamento no es una cura para la infección por el VIH. Mientras usted esté tomando Biktarvy podrá seguir padeciendo infecciones u otras enfermedades asociadas con la infección por el VIH.

#### Niños y adolescentes

**No administre este medicamento a niños menores de 2 años de edad,** o que pesen menos de 14 kg independientemente de la edad. No se ha estudiado todavía el uso de Biktarvy en niños menores de 2 años de edad, o que pesen menos de 14 kg. Para niños y adolescentes que pesen 25 kg o más está disponible Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película.

Se ha notificado pérdida de masa ósea en algunos niños de entre 3 y menos de 12 años de edad que recibieron uno de los principios activos (tenofovir alafenamida) que contiene Biktarvy. Los efectos sobre la salud ósea a largo plazo y el riesgo de fractura en el futuro en niños es incierto. Su médico controlará la salud ósea de su hijo según sea necesario.

#### Otros medicamentos y Biktarvy

**Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.** Biktarvy puede interactuar con otros medicamentos. Como consecuencia, los niveles sanguíneos de Biktarvy o de otros medicamentos se pueden ver afectados. Esto puede impedir que sus medicamentos funcionen correctamente o empeorar sus

posibles efectos adversos. En algunos casos, su médico puede tener que ajustar la dosis o comprobar sus concentraciones sanguíneas.

#### **Medicamentos que nunca se deben tomar con Biktarvy:**

- **rifampicina**, utilizada para tratar algunas infecciones bacterianas como la tuberculosis
- **hierba de San Juan** (*Hypericum perforatum*, hipérico), un medicamento a base de plantas utilizado para la depresión y la ansiedad, o productos que lo contengan.

→ Si está tomando alguno de estos medicamentos, **no tome Biktarvy e informe a su médico inmediatamente.**

#### **Consulte con su médico si está tomando:**

- **medicamentos utilizados para tratar el VIH y/o la hepatitis B** que contengan:
  - adefovir dipivoxil, atazanavir, bictegravir, emtricitabina, lamivudina, tenofovir alafenamida o tenofovir disoproxil
- **antibióticos, utilizados para tratar las infecciones bacterianas**, que contengan:
  - azitromicina, claritromicina, rifabutina o rifapentina
- **antiepilépticos**, utilizados para tratar la epilepsia, que contengan:
  - carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital o fenitoína
- **inmunosupresores**, utilizados para controlar la respuesta inmunitaria del organismo tras un trasplante, que contengan ciclosporina
- **medicamentos para la curación de úlceras** que contengan sucralfato

→ **Informe a su médico si está tomando alguno de estos medicamentos.** No interrumpa su tratamiento sin consultar con su médico.

#### **Consulte a su médico o farmacéutico si está tomando:**

- **antiácidos** para tratar úlceras estomacales, acidez estomacal o reflujo ácido, que contengan hidróxido de aluminio y/o de magnesio
- **suplementos de minerales o de vitaminas** que contengan magnesio, zinc o hierro

→ **Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar Biktarvy** si está tomando alguno de estos medicamentos.

- **Antiácidos y suplementos que contengan aluminio y/o magnesio:** tendrá que tomar Biktarvy al menos 2 horas **antes** de tomar los antiácidos o suplementos que contengan aluminio y/o magnesio. O puede tomar Biktarvy junto con alimentos al menos 2 horas **después** de la toma del antiácido o suplemento que contenga aluminio y/o magnesio. No obstante, si está embarazada consulte la sección *Embarazo y lactancia*.
- **Suplementos de hierro y/o zinc:** tendrá que tomar Biktarvy al menos 2 horas **antes** de tomar los suplementos de hierro y/o zinc, o puede tomarlos todos juntos con alimentos en cualquier momento. No obstante, si está embarazada consulte la sección *Embarazo y lactancia*.

#### **Embarazo y lactancia**

- Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.
- Informe a su médico inmediatamente si se queda embarazada y pregunte sobre los posibles beneficios y riesgos de su tratamiento antirretroviral para usted y para su hijo.
- **Antiácidos y suplementos que contengan aluminio y/o magnesio:** durante el embarazo, tendrá que tomar Biktarvy al menos 2 horas **antes** o 6 horas **después** de tomar antiácidos, medicamentos o suplementos que contengan aluminio y/o magnesio.

- **Suplementos o medicamentos que contengan calcio, hierro y/o zinc:** durante el embarazo, tendrá que tomar Biktarvy al menos 2 horas **antes** o 6 horas **después** de tomar suplementos o medicamentos que contengan calcio, hierro y/o zinc. De forma alternativa, puede tomarlos todos juntos con alimentos en cualquier momento.

Si ha tomado Biktarvy durante su embarazo, su médico puede solicitar que se haga análisis de sangre periódicos y otras pruebas diagnósticas para controlar el desarrollo de su niño. En niños cuyas madres tomaron nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa (ITIAN) durante el embarazo, el beneficio de la protección frente al VIH fue mayor que el riesgo de que se produjeran efectos adversos.

**No dé el pecho a su hijo durante el tratamiento con Biktarvy.** Esto se debe a que algunos de los principios activos de este medicamento pasan a la leche materna. No se recomienda que las mujeres que conviven con el VIH den el pecho porque la infección por VIH puede transmitirse al bebé a través de la leche materna. Si está dando el pecho o piensa en dar el pecho, debe **consultar con su médico lo antes posible.**

### **Conducción y uso de máquinas**

Biktarvy puede causar mareo. Si nota mareo durante el tratamiento con Biktarvy, no conduzca, monte en bicicleta ni maneje herramientas o máquinas.

### **Biktarvy contiene sodio**

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

## **3. Cómo tomar Biktarvy**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Existen dos dosis de Biktarvy comprimidos. Su médico le recetará el comprimido apropiado para su edad y su peso.

### **La dosis recomendada es:**

**Niños a partir de 2 años de edad, que pesen al menos 14 kg pero menos de 25 kg:** un comprimido al día, con o sin alimentos (un comprimido de 30 mg/120 mg/15 mg).

Debido al sabor amargo, se recomienda no masticar ni triturar el comprimido.

Si tiene dificultad para tragar el comprimido entero, puede partirlo en dos mitades. Trague las dos mitades del comprimido una después de la otra para tomar la dosis completa. No guarde el comprimido partido.

La ranura del comprimido sirve únicamente para ayudar a partir el comprimido si su hijo tiene dificultad para tragarlo entero.

El envase múltiple para 90 días contiene 3 envases para 30 días juntos.

### **→ Consulte a su médico o farmacéutico si está tomando:**

- **antiácidos** para tratar úlceras estomacales, acidez estomacal o reflujo ácido, que contengan hidróxido de aluminio y/o de magnesio
- **suplementos de minerales o vitaminas** que contengan magnesio, zinc o hierro

**→ Vea la sección 2 para más información** sobre cómo tomar estos medicamentos con Biktarvy.

Si está recibiendo diálisis, tome su dosis diaria de Biktarvy una vez finalizada la diálisis.

### **Si toma más Biktarvy del que debe**

Si toma más cantidad de la dosis recomendada de Biktarvy puede correr mayor riesgo de experimentar posibles efectos adversos con este medicamento (ver sección 4, *Posibles efectos adversos*).

Consulte inmediatamente a su médico o acuda al servicio de urgencias más cercano. Lleve consigo el frasco de comprimidos o la caja para que pueda describir fácilmente qué ha tomado.

### **Si olvidó tomar Biktarvy**

Es importante que no olvide una dosis de Biktarvy.

Si olvida una dosis:

- **Si se da cuenta en las 18 horas** posteriores a la hora a la que normalmente toma Biktarvy, debe tomar el comprimido tan pronto como sea posible. Luego tome la dosis siguiente de la forma habitual.
- **Si se da cuenta después de 18 horas o más** de la hora a la que normalmente toma Biktarvy, no tome la dosis olvidada. Espere y tome la siguiente dosis a la hora habitual.

**Si vomita** antes de que transcurra 1 hora tras haber tomado Biktarvy, tome otro comprimido. Si vomita transcurrida 1 hora de haber tomado Biktarvy, no necesita tomar otro comprimido hasta el momento de la hora habitual.

### **No interrumpa el tratamiento con Biktarvy**

**No interrumpa el tratamiento con Biktarvy sin hablar antes con su médico.** Interrumpir Biktarvy puede afectar gravemente el funcionamiento de tratamientos futuros. Si se interrumpe Biktarvy por algún motivo, consulte con su médico antes de reiniciar la toma de comprimidos de Biktarvy.

**Cuando vea que le queda poca cantidad de Biktarvy**, acuda a su médico o farmacéutico para que le proporcione más. Esto es muy importante, ya que la cantidad de virus puede empezar a aumentar si el medicamento se interrumpe incluso durante un corto periodo de tiempo. Es posible que entonces la enfermedad se vuelva más difícil de tratar.

**Si tiene infección por VIH y hepatitis B**, es especialmente importante no suspender su tratamiento con Biktarvy sin antes hablar con su médico. Puede necesitar hacerse análisis de sangre durante varios meses tras suspender el tratamiento. En algunos pacientes con enfermedad hepática avanzada o cirrosis no se recomienda suspender el tratamiento ya que esto puede producir un empeoramiento de su hepatitis, situación que puede ser potencialmente mortal.

→ **Hable con su médico inmediatamente** acerca de síntomas nuevos o inusuales tras suspender su tratamiento, particularmente síntomas que asocie con la infección por el virus de la hepatitis B.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

## **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

### **Posibles efectos adversos: informe a un médico inmediatamente**

- **Cualquier signo de inflamación o de infección.** En algunos pacientes con infección avanzada por el VIH (sida) y antecedentes de infecciones oportunistas (infecciones que ocurren en personas con un sistema inmunitario débil) se pueden producir signos y síntomas de inflamación

por infecciones previas poco después de iniciar el tratamiento contra el VIH. Se cree que estos síntomas se deben a una mejoría de la respuesta inmunitaria del organismo, que le permite combatir infecciones que podrían haber estado presentes sin síntomas obvios.

- Se pueden producir también **trastornos autoinmunitarios**, en los que el sistema inmunitario ataca a los tejidos sanos del organismo, después de que empiece a tomar medicamentos para la infección por el VIH. Los trastornos autoinmunitarios se pueden producir muchos meses después del inicio del tratamiento. Esté atento a cualquier síntoma de infección u otros síntomas, como:
  - debilidad muscular
  - debilidad que se inicia en las manos y los pies y se desplaza hacia el tronco
  - palpitaciones, temblor o hiperactividad

**→ Si nota cualquiera de estos síntomas o cualquier síntoma de inflamación o infección, informe a su médico inmediatamente.**

### **Efectos adversos frecuentes**

*(pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)*

- depresión
- sueños anormales
- dolor de cabeza
- mareo
- diarrea
- ganas de vomitar (*náuseas*)
- cansancio (*fatiga*)
- aumento de peso

### **Efectos adversos poco frecuentes**

*(pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)*

- anemia
- vómitos
- dolor de estómago
- problemas digestivos que generan molestias después de las comidas (*dispepsia*)
- gases (*flatulencia*)
- hinchazón de la cara, labios, lengua o garganta (*angioedema*)
- picazón (*prurito*)
- erupción
- habones (*urticaria*)
- dolor en las articulaciones (*artralgia*)
- pensamientos suicidas e intento de suicidio (particularmente en pacientes que han tenido depresión o problemas de salud mental anteriormente)
- ansiedad
- trastornos del sueño

*Los análisis de sangre también pueden mostrar:*

- concentraciones más altas de sustancias llamadas bilirrubina y/o creatinina sérica en la sangre

### **Efectos adversos raros**

*(pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)*

- El síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) es una enfermedad grave potencialmente mortal que generalmente comienza con síntomas de tipo gripal. A los pocos días aparecen otros síntomas que incluyen:
  - Piel enrojecida o morada, dolorida, que presenta un aspecto quemado y se desprende
  - Ampollas en la piel, boca, nariz y genitales
  - Ojos enrojecidos, doloridos, llorosos

→ Si tiene alguno de estos síntomas, deje de tomar el medicamento inmediatamente e informe a su médico de inmediato.

→ Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave, informe a su médico.

### Otros efectos que se pueden observar durante el tratamiento contra el VIH

La frecuencia de los siguientes efectos adversos se considera no conocida (la frecuencia no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

- **Problemas óseos.** Algunos pacientes tratados con medicamentos antirretrovirales combinados como Biktarvy pueden desarrollar una enfermedad de los huesos llamada *osteonecrosis* (muerte del tejido óseo debida a una pérdida del suministro de sangre al hueso). Tomar este tipo de medicamentos durante un tiempo prolongado, tomar corticosteroides, beber alcohol, tener un sistema inmunitario muy débil y tener sobrepeso, pueden ser algunos de los muchos factores de riesgo para desarrollar esta enfermedad. Los signos de osteonecrosis son:
  - rigidez articular
  - molestias y dolores articulares (especialmente de la cadera, la rodilla y el hombro)
  - dificultad para moverse

→ Si nota cualquiera de estos síntomas, informe a su médico.

Durante el tratamiento del VIH puede haber un aumento en el peso y en los niveles de glucosa y lípidos en la sangre. Esto puede estar en parte relacionado con la recuperación de la salud y con el estilo de vida y, en el caso de los lípidos en la sangre, algunas veces con los medicamentos contra el VIH por sí mismos. Su médico le controlará estos cambios.

### Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## 5. Conservación de Biktarvy

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en el frasco o en las tiras de blísteres después de {CAD}. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

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

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## 6. Contenido del envase e información adicional

### Composición de Biktarvy

Los principios activos son bictegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida. Cada comprimido de Biktarvy contiene bictegravir sódico equivalente a 30 mg de bictegravir, 120 mg de emtricitabina y tenofovir alafenamida fumarato equivalente a 15 mg de tenofovir alafenamida.

## Los demás componentes son

### *Núcleo del comprimido*

Celulosa microcristalina (E460), croscarmelosa sódica (E468), estearato de magnesio (E470b).

### *Recubrimiento con película*

Alcohol polivinílico (E203), dióxido de titanio (E171), macrogol (E1521), talco (E553b), óxido de hierro rojo (E172), óxido de hierro negro (E172).

## Aspecto del producto y contenido del envase

Los comprimidos recubiertos con película de Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg son comprimidos recubiertos con película de color rosa, en forma de cápsula, marcados en una de las caras con «BVY» y con una ranura en la otra cara del comprimido.

Los comprimidos se suministran en un frasco. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Biktarvy se presenta en frascos de 30 comprimidos y en envases de 3 frascos, conteniendo cada uno de ellos 30 comprimidos. Cada frasco contiene un desecante de gel de sílice que debe conservarse en el frasco para ayudar a proteger los comprimidos. El desecante de gel de sílice está contenido en un sobre o recipiente separado, y no se debe tragar.

## Titular de la autorización de comercialización

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlanda

## Responsable de la fabricación

Gilead Sciences Ireland UC  
IDA Business & Technology Park  
Carrigtohill  
County Cork  
Irlanda

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

### **België/Belgique/Belgien**

Gilead Sciences Belgium SRL-BV  
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

### **Lietuva**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel.: + 353 (0) 1 686 1888

### **България**

Gilead Sciences Ireland UC  
Тел.: + 353 (0) 1 686 1888

### **Luxembourg/Luxemburg**

Gilead Sciences Belgium SRL-BV  
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

### **Česká republika**

Gilead Sciences s.r.o.  
Tel: + 420 (0) 910 871 986

### **Magyarország**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel.: + 353 (0) 1 686 1888

### **Danmark**

Gilead Sciences Sweden AB  
Tlf.: + 46 (0) 8 5057 1849

### **Malta**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**Deutschland**

Gilead Sciences GmbH  
Tel: + 49 (0) 89 899890-0

**Eesti**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel.: + 353 (0) 1 686 1888

**Ελλάδα**

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.  
Τηλ: + 30 (0) 210 8930 100

**España**

Gilead Sciences, S.L.  
Tel: + 34 (0) 91 378 98 30

**France**

Gilead Sciences  
Tél: + 33 (0) 1 46 09 41 00

**Hrvatska**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**Ireland**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 214 825 999

**Ísland**

Gilead Sciences Sweden AB  
Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

**Italia**

Gilead Sciences S.r.l.  
Tel: + 39 02 439201

**Κύπρος**

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.  
Τηλ: + 30 (0) 210 8930 100

**Latvija**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel.: + 353 (0) 1 686 1888

**Nederland**

Gilead Sciences Netherlands B.V.  
Tel: + 31 (0) 20 718 36 98

**Norge**

Gilead Sciences Sweden AB  
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

**Österreich**

Gilead Sciences GesmbH  
Tel: + 43 (0) 1 260 830

**Polska**

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 (0) 22 262 8702

**Portugal**

Gilead Sciences, Lda.  
Tel: + 351 (0) 21 7928790

**România**

Gilead Sciences (GSR) S.R.L  
Tel: + 40 31 631 18 00

**Slovenija**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**Slovenská republika**

Gilead Sciences Slovakia s.r.o.  
Tel: + 421 (0) 232 121 210

**Suomi/Finland**

Gilead Sciences Sweden AB  
Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

**Sverige**

Gilead Sciences Sweden AB  
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

**Fecha de la última revisión de este prospecto:**

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

## Prospecto: información para el usuario

### **Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película** bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

**Si le han recetado Biktarvy a su hijo, tenga en cuenta que toda la información de este prospecto está dirigida a su hijo (en este caso, cuando lea “usted” sustitúyalo por “su hijo”).**

#### **Contenido del prospecto**

1. Qué es Biktarvy y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Biktarvy
3. Cómo tomar Biktarvy
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Biktarvy
6. Contenido del envase e información adicional

#### **1. Qué es Biktarvy y para qué se utiliza**

Biktarvy contiene tres principios activos:

- **bictegravir**, un medicamento antirretroviral conocido como inhibidor de la transferencia de las hebras de la integrasa (INI)
- **emtricitabina**, un medicamento antirretroviral de un tipo conocido como nucleósido inhibidor de la transcriptasa inversa (ITIAN)
- **tenofovir alafenamida**, un medicamento antirretroviral de un tipo conocido como nucleótido inhibidor de la transcriptasa inversa (ITIANt)

Biktarvy es un comprimido único para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana 1 (VIH-1) en adultos, adolescentes y niños a partir de 2 años de edad, que pesen al menos 14 kg.

Biktarvy reduce la cantidad de VIH presente en el organismo. Esto mejorará el sistema inmunitario y se disminuye el riesgo de desarrollar enfermedades asociadas a la infección por el VIH.

#### **2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Biktarvy**

##### **No tome Biktarvy**

- **Si es alérgico a bictegravir, emtricitabina, tenofovir alafenamida** o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

- **Si actualmente está tomando alguno de los siguientes medicamentos:**
    - **rifampicina**, utilizada para tratar algunas infecciones bacterianas como la tuberculosis
    - **hierba de San Juan** (*Hypericum perforatum*, hipérico), un medicamento a base de plantas utilizado para la depresión y la ansiedad, o productos que la contengan.
- Si está tomando alguno de estos medicamentos, **no tome Biktarvy y consulte a su médico inmediatamente.**

## Advertencias y precauciones

### Consulte a su médico antes de empezar a tomar Biktarvy:

- **Si tiene problemas hepáticos o antecedentes de enfermedad hepática, incluida la hepatitis.** Los pacientes que padecen de enfermedades hepáticas, como la hepatitis B o C crónica, y están en tratamiento con antirretrovirales, tienen más riesgo de presentar complicaciones hepáticas graves y potencialmente mortales. Si tiene infección por el virus de la hepatitis B, su médico evaluará detenidamente la mejor pauta terapéutica para usted.
- **Si tiene hepatitis B.** Los problemas hepáticos pueden empeorar después de dejar de tomar Biktarvy.
 

→ No deje de tomar Biktarvy si tiene hepatitis B. Hable antes con su médico. Puede consultar más detalles en la sección 3, *No interrumpa el tratamiento con Biktarvy.*
- **Si ha tenido una enfermedad renal o si las pruebas han mostrado problemas en los riñones.** Su médico puede solicitar que le realicen análisis de sangre para controlar cómo funcionan sus riñones al inicio y durante el tratamiento con Biktarvy.

### Mientras esté tomando Biktarvy

Una vez que empiece a tomar Biktarvy, esté atento a:

- **Signos de inflamación o infección**
  - **Dolor articular, rigidez o problemas óseos**
- **Si nota cualquiera de estos síntomas, informe a su médico inmediatamente.** Puede consultar más información en la sección 4, *Posibles efectos adversos.*

Existe la posibilidad de que pueda experimentar problemas renales si toma Biktarvy durante un periodo de tiempo prolongado (ver *Advertencias y precauciones*).

Este medicamento no es una cura para la infección por el VIH. Mientras usted esté tomando Biktarvy podrá seguir padeciendo infecciones u otras enfermedades asociadas a la infección por el VIH.

### Niños y adolescentes

**No administre este medicamento a niños y adolescentes** que pesen menos de 25 kg, independientemente de la edad. Para niños a partir de 2 años de edad, que pesen al menos 14 kg pero menos de 25 kg, está disponible Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg comprimidos recubiertos con película. No se ha estudiado todavía el uso de Biktarvy en niños menores de 2 años de edad, o que pesen menos de 14 kg.

Se ha notificado pérdida de masa ósea en algunos niños de entre 3 y menos de 12 años de edad que recibieron uno de los principios activos (tenofovir alafenamida) que contiene Biktarvy. Los efectos sobre la salud ósea a largo plazo y el riesgo de fractura en el futuro en niños es incierto. Su médico controlará la salud ósea de su hijo según sea necesario.

## Otros medicamentos y Biktarvy

**Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.** Biktarvy puede interactuar con otros medicamentos. Como consecuencia, los niveles sanguíneos de Biktarvy o de otros medicamentos se pueden ver afectados. Esto puede impedir que sus medicamentos funcionen correctamente o empeorar sus posibles efectos adversos. En algunos casos, su médico puede tener que ajustar la dosis o comprobar sus concentraciones sanguíneas.

### Medicamentos que nunca se deben tomar con Biktarvy:

- **rifampicina**, utilizada para tratar algunas infecciones bacterianas como la tuberculosis
- **hierba de San Juan** (*Hypericum perforatum*, hipérico), un medicamento a base de plantas utilizado para la depresión y la ansiedad, o productos que lo contengan.

→ Si está tomando alguno de estos medicamentos, **no tome Biktarvy e informe a su médico inmediatamente.**

### Consulte con su médico si está tomando:

- **medicamentos utilizados para tratar el VIH y/o la hepatitis B** que contengan:
  - adefovir dipivoxil, atazanavir, bictegravir, emtricitabina, lamivudina, tenofovir alafenamida o tenofovir disoproxil
- **antibióticos, utilizados para tratar las infecciones bacterianas**, que contengan:
  - azitromicina, claritromicina, rifabutina o rifapentina
- **antiepilépticos**, utilizados para tratar la epilepsia, que contengan:
  - carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital o fenitoína
- **inmunosupresores**, utilizados para controlar la respuesta inmunitaria del organismo tras un trasplante, que contengan ciclosporina
- **medicamentos para la curación de úlceras** que contengan sucralfato

→ **Informe a su médico si está tomando alguno de estos medicamentos.** No interrumpa su tratamiento sin consultar con su médico.

### Consulte a su médico o farmacéutico si está tomando:

- **antiácidos** para tratar úlceras estomacales, acidez estomacal o reflujo ácido, que contengan hidróxido de aluminio y/o de magnesio
- **suplementos de minerales o de vitaminas** que contengan magnesio, zinc o hierro

→ **Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar Biktarvy** si está tomando alguno de estos medicamentos.

- **Antiácidos y suplementos que contengan aluminio y/o magnesio:** tendrá que tomar Biktarvy al menos 2 horas **antes** de tomar los antiácidos o suplementos que contengan aluminio y/o magnesio. O puede tomar Biktarvy junto con alimentos al menos 2 horas **después** de la toma del antiácido o suplemento que contenga aluminio y/o magnesio. No obstante, si está embarazada consulte la sección *Embarazo y lactancia*.
- **Suplementos de hierro y/o zinc:** tendrá que tomar Biktarvy al menos 2 horas **antes** de tomar los suplementos de hierro y/o zinc, o puede tomarlos todos juntos con alimentos en cualquier momento. No obstante, si está embarazada consulte el apartado *Embarazo y lactancia*.

## Embarazo y lactancia

- Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

- Informe a su médico inmediatamente si se queda embarazada y pregunte sobre los posibles beneficios y riesgos de su tratamiento antirretroviral para usted y para su hijo.
- **Antiácidos y suplementos que contengan aluminio y/o magnesio:** durante el embarazo, tendrá que tomar Biktarvy al menos 2 horas **antes** o 6 horas **después** de tomar antiácidos, medicamentos o suplementos que contengan aluminio y/o magnesio.
- **Suplementos o medicamentos que contengan calcio, hierro y/o zinc:** durante el embarazo, tendrá que tomar Biktarvy al menos 2 horas **antes** o 6 horas **después** de tomar suplementos o medicamentos que contengan calcio, hierro y/o zinc. De forma alternativa, puede tomarlos todos juntos con alimentos en cualquier momento.

Si ha tomado Biktarvy durante su embarazo, su médico puede solicitar que se haga análisis de sangre periódicos y otras pruebas diagnósticas para controlar el desarrollo de su niño. En niños cuyas madres tomaron nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa (ITIAN) durante el embarazo, el beneficio de la protección frente al VIH fue mayor que el riesgo de que se produjeran efectos adversos.

**No dé el pecho a su hijo durante el tratamiento con Biktarvy.** Esto se debe a que algunos de los principios activos de este medicamento pasan a la leche materna. No se recomienda que las mujeres que conviven con el VIH den el pecho porque la infección por VIH puede transmitirse al bebé a través de la leche materna. Si está dando el pecho, o piensa dar el pecho, debe **consultar con su médico lo antes posible**.

### Conducción y uso de máquinas

Biktarvy puede causar mareo. Si nota mareo durante el tratamiento con Biktarvy, no conduzca, monte en bicicleta ni maneje herramientas o máquinas.

### Biktarvy contiene sodio

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

## 3. Cómo tomar Biktarvy

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Existen dos dosis de Biktarvy comprimidos. Su médico le recetará el comprimido apropiado para su edad y su peso.

### La dosis recomendada es:

**Adultos, adolescentes y niños que pesen al menos 25 kg:** un comprimido al día con o sin alimentos (un comprimido de 50 mg/200 mg/25 mg).

Debido al sabor amargo, se recomienda no masticar ni triturar el comprimido.

Si tiene dificultad para tragar el comprimido entero, puede partirlo en dos mitades. Trague las dos mitades del comprimido una después de la otra para tomar la dosis completa. No guarde el comprimido partido.

El envase de Biktarvy de blísteres para 30 días contiene cuatro tiras de blíster de 7 comprimidos y una tira de blíster de 2 comprimidos. Para facilitar el seguimiento de la toma del medicamento durante 30 días, las tiras de blíster de 7 comprimidos tienen impresos los días de la semana y puede anotar los días de la semana correspondientes en la tira de blíster de 2 comprimidos.

El envase múltiple para 90 días contiene 3 envases para 30 días juntos.

→ **Consulte a su médico o farmacéutico si está tomando:**

- **antiácidos** para tratar úlceras estomacales, acidez estomacal o reflujo ácido, que contengan hidróxido de aluminio y/o de magnesio
- **suplementos de minerales o vitaminas** que contengan magnesio, zinc o hierro

→ **Vea la sección 2 para más información** sobre cómo tomar estos medicamentos con Biktarvy.

Si está recibiendo diálisis, tome su dosis diaria de Biktarvy una vez finalizada la diálisis.

### **Si toma más Biktarvy del que debe**

Si toma más cantidad de la dosis recomendada de Biktarvy puede correr mayor riesgo de experimentar posibles efectos adversos con este medicamento (ver sección 4, *Posibles efectos adversos*).

Consulte inmediatamente a su médico o acuda al servicio de urgencias más cercano. Lleve consigo el frasco de comprimidos o la caja para que pueda describir fácilmente qué ha tomado.

### **Si olvidó tomar Biktarvy**

Es importante que no olvide una dosis de Biktarvy.

Si olvida una dosis:

- **Si se da cuenta en las 18 horas** posteriores a la hora a la que normalmente toma Biktarvy, debe tomar el comprimido tan pronto como sea posible. Luego tome la dosis siguiente de la forma habitual.
- **Si se da cuenta después de 18 horas o más** de la hora a la que normalmente toma Biktarvy, no tome la dosis olvidada. Espere y tome la siguiente dosis a la hora habitual.

**Si vomita** antes de que transcurra 1 hora tras haber tomado Biktarvy, tome otro comprimido. Si vomita transcurrida 1 hora de haber tomado Biktarvy, no necesita tomar otro comprimido hasta el momento de la hora habitual.

### **No interrumpa el tratamiento con Biktarvy**

**No interrumpa el tratamiento con Biktarvy sin hablar antes con su médico.** Interrumpir Biktarvy puede afectar gravemente el funcionamiento de tratamientos futuros. Si se interrumpe Biktarvy por algún motivo, consulte con su médico antes de reiniciar la toma de comprimidos de Biktarvy.

**Cuando vea que le queda poca cantidad de Biktarvy**, acuda a su médico o farmacéutico para que le proporcione más. Esto es muy importante, ya que la cantidad de virus puede empezar a aumentar si el medicamento se interrumpe incluso durante un corto periodo de tiempo. Es posible que entonces la enfermedad se vuelva más difícil de tratar.

**Si tiene infección por el VIH y hepatitis B** es especialmente importante no suspender su tratamiento con Biktarvy sin antes hablar con su médico. Puede necesitar hacerse análisis de sangre durante varios meses tras suspender el tratamiento. En algunos pacientes con enfermedad hepática avanzada o cirrosis no se recomienda suspender el tratamiento ya que esto puede producir un empeoramiento de su hepatitis, situación que puede ser potencialmente mortal.

→ **Hable con su médico inmediatamente** acerca de síntomas nuevos o inusuales tras suspender su tratamiento, particularmente síntomas que asocie con la infección por el virus de la hepatitis B.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

#### 4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

##### Posibles efectos adversos: informe a un médico inmediatamente

- **Cualquier signo de inflamación o de infección.** En algunos pacientes con infección avanzada por el VIH (sida) y antecedentes de infecciones oportunistas (infecciones que ocurren en personas con un sistema inmunitario débil) se pueden producir signos y síntomas de inflamación por infecciones previas poco después de iniciar el tratamiento contra el VIH. Se cree que estos síntomas se deben a una mejoría de la respuesta inmunitaria del organismo, que le permite combatir infecciones que podrían haber estado presentes sin síntomas obvios.
- Se pueden producir también **trastornos autoinmunitarios**, en los que el sistema inmunitario ataca a los tejidos sanos del organismo, después de que empiece a tomar medicamentos para la infección por el VIH. Los trastornos autoinmunitarios se pueden producir muchos meses después del inicio del tratamiento. Esté atento a cualquier síntoma de infección u otros síntomas, como:
  - debilidad muscular
  - debilidad que se inicia en las manos y los pies y se desplaza hacia el tronco
  - palpitaciones, temblor o hiperactividad

→ Si nota cualquiera de estos síntomas o cualquier síntoma de inflamación o infección, informe a su médico inmediatamente.

##### Efectos adversos frecuentes

(pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- depresión
- sueños anormales
- dolor de cabeza
- mareo
- diarrea
- ganas de vomitar (*náuseas*)
- cansancio (*fatiga*)
- aumento de peso

##### Efectos adversos poco frecuentes

(pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- anemia
- vómitos
- dolor de estómago
- problemas digestivos que generan molestias después de las comidas (*dispepsia*)
- gases (*flatulencia*)
- hinchazón de la cara, labios, lengua o garganta (*angioedema*)
- picazón (*prurito*)
- erupción
- habones (*urticaria*)
- dolor en las articulaciones (*artralgia*)
- pensamientos suicidas e intento de suicidio (particularmente en pacientes que han tenido depresión o problemas de salud mental anteriormente)
- ansiedad
- trastornos del sueño

Los análisis de sangre también pueden mostrar:

- concentraciones más altas de sustancias llamadas bilirrubina y/o creatinina sérica en la sangre

### Efectos adversos raros

(pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

- El síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) es una enfermedad grave potencialmente mortal que generalmente comienza con síntomas de tipo gripal. A los pocos días aparecen otros síntomas que incluyen:
  - Piel enrojecida o morada, dolorida, que presenta un aspecto quemado y se desprende
  - Ampollas en la piel, boca, nariz y genitales
  - Ojos enrojecidos, doloridos, llorosos

→ Si tiene alguno de estos síntomas, deje de tomar el medicamento inmediatamente e informe a su médico de inmediato.

→ Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave, informe a su médico.

### Otros efectos que se pueden observar durante el tratamiento contra el VIH

La frecuencia de los siguientes efectos adversos se considera no conocida (la frecuencia no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

- **Problemas óseos.** Algunos pacientes tratados con medicamentos antirretrovirales combinados como Biktarvy pueden desarrollar una enfermedad de los huesos llamada *osteonecrosis* (muerte del tejido óseo debida a una pérdida del suministro de sangre al hueso). Tomar este tipo de medicamentos durante un tiempo prolongado, tomar corticosteroides, beber alcohol, tener un sistema inmunitario muy débil y tener sobrepeso, pueden ser algunos de los muchos factores de riesgo para desarrollar esta enfermedad. Los signos de osteonecrosis son:
  - rigidez articular
  - molestias y dolores articulares (especialmente de la cadera, la rodilla y el hombro)
  - dificultad para moverse

→ Si nota cualquiera de estos síntomas, informe a su médico.

Durante el tratamiento del VIH puede haber un aumento en el peso y en los niveles de glucosa y lípidos en la sangre. Esto puede estar en parte relacionado con la recuperación de la salud y con el estilo de vida y, en el caso de los lípidos en la sangre, algunas veces con los medicamentos contra el VIH por sí mismos. Su médico le controlará estos cambios.

### Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## 5. Conservación de Biktarvy

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en el frasco o en las tiras de blísteres después de {CAD}. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

### Frasco

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

**Blíster**

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

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

**6. Contenido del envase e información adicional****Composición de Biktarvy**

**Los principios activos son** bictegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida. Cada comprimido de Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg contiene bictegravir sódico equivalente a 50 mg de bictegravir, 200 mg de emtricitabina y tenofovir alafenamida fumarato equivalente a 25 mg de tenofovir alafenamida.

**Los demás componentes son***Núcleo del comprimido*

Celulosa microcristalina (E460), croscarmelosa sódica (E468), estearato de magnesio (E470b).

*Recubrimiento con película*

Alcohol polivinílico (E203), dióxido de titanio (E171), macrogol (E1521), talco (E553b), óxido de hierro rojo (E172), óxido de hierro negro (E172).

**Aspecto del producto y contenido del envase**

Los comprimidos recubiertos con película de Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg son comprimidos recubiertos con película de color marrón púrpuro, con forma de cápsula, marcados en una de las caras del comprimido con «GSI» y en la otra cara del comprimido con «9883».

Los comprimidos se pueden suministrar en un frasco o en un envase de blísteres. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

**Frasco**

Biktarvy se presenta en frascos de 30 comprimidos y en envases de 3 frascos, conteniendo cada uno de ellos 30 comprimidos. Cada frasco contiene un desecante de gel de sílice que debe conservarse en el frasco para ayudar a proteger los comprimidos. El desecante de gel de sílice está contenido en un sobre o recipiente separado, y no se debe tragar.

**Blíster**

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg comprimidos también se presenta en envases de blísteres de 30 comprimidos y en envases múltiples que contienen 3 cajas, cada una de ellas con 30 comprimidos. Cada envase individual contiene 4 x tiras de blísteres con 7 comprimidos y 1 x tira de blísteres con 2 comprimidos. Cada cavidad del blíster contiene un desecante, que no se debe sacar ni tragar.

**Titular de la autorización de comercialización**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlanda

**Responsable de la fabricación**

Gilead Sciences Ireland UC  
IDA Business & Technology Park  
Carrigtohill  
County Cork  
Irlanda

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

**België/Belgique/Belgien**

Gilead Sciences Belgium SRL-BV  
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

**България**

Gilead Sciences Ireland UC  
Тел.: + 353 (0) 1 686 1888

**Česká republika**

Gilead Sciences s.r.o.  
Tel: + 420 (0) 910 871 986

**Danmark**

Gilead Sciences Sweden AB  
Tlf.: + 46 (0) 8 5057 1849

**Deutschland**

Gilead Sciences GmbH  
Tel: + 49 (0) 89 899890-0

**Eesti**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel.: + 353 (0) 1 686 1888

**Ελλάδα**

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.  
Τηλ: + 30 (0) 210 8930 100

**España**

Gilead Sciences, S.L.  
Tel: + 34 (0) 91 378 98 30

**France**

Gilead Sciences  
Tél: + 33 (0) 1 46 09 41 00

**Hrvatska**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**Ireland**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 214 825 999

**Lietuva**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel.: + 353 (0) 1 686 1888

**Luxembourg/Luxemburg**

Gilead Sciences Belgium SRL-BV  
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

**Magyarország**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel.: + 353 (0) 1 686 1888

**Malta**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**Nederland**

Gilead Sciences Netherlands B.V.  
Tel: + 31 (0) 20 718 36 98

**Norge**

Gilead Sciences Sweden AB  
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

**Österreich**

Gilead Sciences GesmbH  
Tel: + 43 (0) 1 260 830

**Polska**

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 (0) 22 262 8702

**Portugal**

Gilead Sciences, Lda.  
Tel: + 351 (0) 21 7928790

**România**

Gilead Sciences (GSR) S.R.L.  
Tel: + 40 31 631 18 00

**Slovenija**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**Ísland**

Gilead Sciences Sweden AB  
Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

**Italia**

Gilead Sciences S.r.l.  
Tel: + 39 02 439201

**Κύπρος**

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.  
Τηλ: + 30 (0) 210 8930 100

**Latvija**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel.: + 353 (0) 1 686 1888

**Slovenská republika**

Gilead Sciences Slovakia s.r.o.  
Tel: + 421 (0) 232 121 210

**Suomi/Finland**

Gilead Sciences Sweden AB  
Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

**Sverige**

Gilead Sciences Sweden AB  
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

**Fecha de la última revisión de este prospecto:**

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

#### **ANEXO IV**

### **CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DE LAS CONDICIONES DE LAS AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN**

## **Conclusiones científicas**

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida, las conclusiones científicas del PRAC son las siguientes:

En vista de los datos disponibles sobre la excreción de tenofovir alafenamida en la leche materna procedentes de publicaciones, el PRAC ha concluido que la información del producto de los productos que contienen tenofovir alafenamida se debe corregir en consecuencia.

En vista de los datos disponibles sobre bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida y el aumento de peso procedentes de ensayos clínicos y publicaciones, el PRAC considera una relación causal entre bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida y el aumento de peso, al menos, una posibilidad razonable. El PRAC ha concluido que la información del producto de bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida se debe corregir en consecuencia.

En vista de los datos disponibles sobre Biktary y la interacción con el zinc procedentes de datos *in vitro* y de la experiencia poscomercialización, el PRAC considera que el zinc es un posible quelante de bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida. El PRAC ha concluido que la información del producto de bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida se debe corregir en consecuencia.

Tras estudiar la recomendación del PRAC, el CHMP está de acuerdo con las conclusiones generales del PRAC y con los motivos para la recomendación.

## **Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización**

De acuerdo con las conclusiones científicas para bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida, el CHMP considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CHMP recomienda que se modifiquen las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización.