

BIKTARVY®

(bictegravir/entricitabina/tenofovir alafenamida)

Gilead Sciences Farmacêutica do Brasil Ltda.

Comprimidos revestidos 50 mg/200 mg/25 mg

BULA AO PROFISSIONAL DE SAÚDE

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

BIKTARVY®

(bictegravir / entricitabina / tenofovir alafenamida)

APRESENTAÇÃO

Biktarvy é apresentado em frascos contendo 30 comprimidos revestidos.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 ANOS, COM PESO CORPÓREO DE PELO MENOS 25 KG

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém bictegravir sódico equivalente a 50 mg de bictegravir (52,5 mg de bictegravir sódico equivalem a 50 mg de bictegravir), 200 mg de entricitabina e hemifumarato de tenofovir alafenamida equivalente a 25 mg de tenofovir alafenamida (28,04 mg de hemifumarato de tenofovir alafenamida equivalem a 25 mg de tenofovir alafenamida).

Excipientes: celulose microcristalina, croscarmellose sódica, estearato de magnésio, álcool polivinílico, dióxido de titânio, macrogol, talco, óxido de ferro vermelho e óxido de ferro preto.

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AO PROFISSIONAL DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Biktarvy é indicado para o tratamento de adultos e pacientes pediátricos, 6 anos ou mais e com peso corporal de pelo menos 25 kg, com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana do tipo 1 (HIV-1), sem evidências, presentes ou passadas, de resistência à classe dos inibidores da integrase, entricitabina ou tenofovir.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia e segurança de Biktarvy em adultos infectados pelo HIV-1, virgens de tratamento, são baseadas em dados de 48 semanas e 144 semanas de dois estudos, randomizados, duplo-cego, controlados, GS-US-380-1489 (n = 629) and GS-US-380-1490 (n = 645). Além disso, estão disponíveis dados adicionais de eficácia e segurança de adultos que receberam Biktarvy no estudo aberto por mais 96 semanas após a semana 144 em uma fase de extensão opcional desses estudos (n = 1025).

A eficácia e segurança de Biktarvy em adultos infectados pelo HIV-1 e virologicamente suprimidos são baseadas em dados de 48 semanas de um estudo de randomizados, duplo cego, controlado, GS-US-380-1844 (n=563) e um estudo randomizado, aberto, controlado GS-US-380-1878 (n=577).

A eficácia e segurança de Biktarvy em pacientes pediátricos infectados pelo HIV são baseadas em dados de um estudo aberto, GS-US-380-1474, em pacientes pediátricos virologicamente suprimidos com idades entre 12 a < 18 anos (≥ 35 kg) (N=50) e com idades de 6 a < 12 anos (≥ 25 kg) (N=50).

- Pacientes infectados pelo HIV-1 virgens de tratamento

No estudo GS-US-380-1489, os pacientes foram randomizados na proporção de 1:1 para receberem ou B/F/TAF (n=314) ou abacavir/dolutegravir/lamivudina (600/50/300 mg) (n=315) uma vez ao dia. No

estudo GS-US-380-1490, os pacientes foram randomizados para proporção de 1:1 para receber ou Biktarvy (n=320) ou dolutegravir + entricitabina/tenofovir alafenamida (50+200/25 mg) (n=325) uma vez ao dia.

Nos estudos GS-US-380-1489 e GS-US-380-1490, a idade média era 35 anos (intervalo 18-77), 89% eram homens, 58% eram caucasianos, 33% eram negros and 3% eram asiáticos. Vinte e quatro por cento (24%) dos pacientes foram identificados como hispânicos/latinos. A prevalência de diferentes subtipos foi comparável entre todos os três grupos, com o subtipo B predominante em ambos os grupos de tratamento; 11% eram subtipos não-B. A média de RNA HIV-1 no início do estudo foi 4.4 log¹⁰ cópias/mL (intervalo 1.3-6.6). A média da contagem de células CD4+ no início do estudo foi 460 células/mm³ (intervalo 0-1636) e 11% tinha contagem de células CD4+ menor do que 200 células /mm³. Dezoito por cento dos pacientes tinham cargas virais no início do estudo maiores que 100.000 cópias/mL. Em ambos os estudos, os pacientes foram estratificados pelo RNA HIV-1 no início do estudo (menor ou igual 100.000 cópias/mL, maior que 100.000 cópias /mL para menor que ou igual 400.000 cópias/mL, ou maior que 400.000 cópias/mL), pela contagem de CD4 (menor que 50 células /μL, 50-199 células /μL, ou maior ou igual 200 células/μL), e por região (EUA ou não-EUA).

Os desfechos de tratamento dos Estudos GS-US-380-1489 e GS-US-380-1490 após as Semanas 48 e 144 são apresentados na Tabela 1.

Tabela 1: Resultados virológicos agrupados dos estudos GS-US-380-1489 e GS-US-380-1490 nas Semanas 48^a e 144^b

	Semana 48			Semana 144		
	Biktarvy (n=634) ^c	ABC/DT G/3TC (n=315) ^d	DTG + F/TAF (n=325) ^e	Biktarvy (n=634) ^c	ABC/DT G/3TC (n=315) ^d	DTG + F/TAF (n=325) ^e
RNA HIV-1 < 50 cópias/mL	91%	93%	93%	82%	84%	84%
Diferença entre os Tratamentos (95% IC) Biktarvy vs. Comparador	-	-2.1% (-5.9% até 1.6%)	-1.9% (-5.6% até 1.8%)	-	-2,7% (-7,8% to 2,4%)	-1,9% (-7,0% to 3,1%)
RNA HIV-1 ≥ 50 cópias/mL^f	3%	3%	1%	3%	3%	3%
Nenhum dado virológicos na janela da Semana 48 ou 144	6%	4%	6%	16%	13%	13%
Medicamento do estudo descontinuado devido a um EA ou óbito ^g	<1%	1%	1%	2%	2%	3%
Medicamento do estudo descontinuado devido a outras razões e último RNA HIV-1 disponível < 50 cópias/mL ^h	4%	3%	4%	13%	11%	9%
Falta de dados durante a janela, embora em tratamento com o medicamento do estudo	2%	<1%	1%	1%	<1%	1%

	Semana 48			Semana 144		
	Biktarvy (n=634) ^c	ABC/DTG/3TC (n=315) ^d	DTG + F/TAF (n=325) ^e	Biktarvy (n=634) ^c	ABC/DTG/3TC (n=315) ^d	DTG + F/TAF (n=325) ^e
Proporção (%) de pacientes com RNA HIV-1 < 50 cópias/mL por subgrupo						
Por carga viral inicial ≤ 100.000 cópias/mL	92%	94%	93%	82%	86%	84%
> 100.000 cópias/mL	87%	90%	94%	79%	74%	83%
Por contagem de célula CD4+ inicial < 200 células/mm ³	90%	81%	100%	80%	69%	91%
≥ 200 células/mm ³	91%	94%	92%	82%	86%	83%
RNA HIV-1 < 20 cópias/mL	85%	87%	87%	78%	82%	79%

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

a A janela da Semana 48 foi entre o Dia 295 e 378 (inclusive).

b A janela da Semana 144 foi entre o Dia 967 e 1050 (inclusive).

c Agrupado dos Estudos GS-US-380-1489 (n=314) e Estudo GS-US-380-1490 (n=320).

d Estudo GS-US-380-1489

e Estudo GS-US-380-1490

f Inclui pacientes que tinham ≥ 50 cópias/mL na janela da Semana 48 ou 144; pacientes que descontinuaram precocemente devido à falta ou perda de eficácia (n=0); pacientes que descontinuaram por outras razões diferentes de um evento adverso (EA), morte ou falta ou perda de eficácia (Biktarvy n=12 e 15; ABC/DTG/3TC n=2 e 7; DTG+F/TAF n=3 e 6, nas Semanas 48 e 144, respectivamente) e que na altura da interrupção tinham um valor viral de ≥ 50 cópias/mL.

g Inclui pacientes que descontinuaram devido a um EA ou morte em qualquer momento ao longo de toda a janela de tempo desde o Dia 1, isso se resultasse na ausência de dados virológicos em tratamento durante a janela especificada.

h Inclui pacientes que descontinuaram por outras razões que um EA, morte ou falta ou perda de eficácia, por exemplo, retirou o consentimento, perdeu o acompanhamento, etc.

Biktarvy foi não-inferior em atingir o RNA HIV-1 RNA < 50 cópias/mL em ambas as Semanas 48 e 144 quando comparado ao abacavir/dolutegravir/lamivudina e dolutegravir+entricitabina/tenofovir alafenamida, respectivamente. O estudo atingiu o critério de não-inferioridade de -12% como desfecho primário na Semana 48. Os desfechos de tratamento foram similares entre os subgrupos por idade, sexo, raça, carga viral inicial e contagem de células CD4+ inicial e região.

Nos Estudos GS-US-380-1489 e GS-US-380-1490, o aumento médio na contagem de células CD4+ desde o início do estudo até à Semana 144 foi de 288, 317 e 289 células/mm³ nos grupos agrupados de Biktarvy, abacavir/dolutegravir/lamivudina e dolutegravir+entricitabina/tenofovir alafenamida, respectivamente.

Na fase opcional de extensão aberta de 96 semanas dos Estudos GS-US-380-1489 e GS-US-380-1490, altas taxas de supressão virológica foram alcançadas e mantidas.

- Pacientes infectados pelo HIV-1 e suprimidos virologicamente

No estudo GS-US-380-1844, a eficácia e segurança na troca de um regime de dolutegravir+abacavir/lamivudina ou abacavir/dolutegravir/lamivudina para Biktarvy foram avaliadas em um estudo randomizado e duplo-cego com adultos (n=563) infectados pelo HIV-1 e virologicamente suprimidos (RNA HIV-1 < 50 cópias/mL). Os pacientes tinham que estar estavelmente suprimidos (RNA HIV-1 < 50 cópias/mL) em seu regime inicial por pelo menos 3 meses antes de entrar no estudo. Os pacientes foram randomizados numa proporção de 1:1 para ou trocar para Biktarvy no início do estudo

(n=282) ou continuar com seu tratamento antirretroviral inicial (n=281). Os pacientes tinham uma idade média de 45 anos (intervalo 20-71), 89% eram homens, 73% eram Brancos e 22% eram Negros. Dezesete por cento (17%) dos pacientes identificados como Hispânicos/Latinos. A prevalência dos diferentes subtipos do HIV-1 foi comparável entre os grupos de tratamento, com o subtipo B predominante em ambos os grupos; 5% era subtipo não-B. A contagem média de células CD4+ no início do estudo era 723 células/mm³ (intervalo 124-2444).

No estudo GS-US-380-1878, a eficácia e segurança na troca de abacavir/lamivudina ou entricitabina/fumarato de tenofovir desoproxila (200/300 mg) mais atazanavir ou darunavir (potencializado por ou cobicistate ou ritonavir) para Biktarvy foram avaliadas em um estudo randomizado e aberto, com adultos infectados pelo HIV-1 e virologicamente suprimidos (n=577). Os pacientes tinham que estar estavelmente suprimidos em seu regime inicial por pelo menos 6 meses e não podiam ter sido tratados anteriormente com qualquer inibidor da transferência de cadeia da integrase (INI – Inibidores da integrase). Os pacientes foram randomizados em uma proporção de 1:1 para ou trocar para Biktarvy (n=290) ou continuarem com seu tratamento antirretroviral inicial (n=287). Os pacientes tinham uma idade média de 46 anos (intervalo 20-79), 83% eram homens, 66% eram Brancos e 26% eram Negros. Dezenove por cento (19%) dos pacientes identificados como Hispânico/Latino. A contagem média das células CD4+ no início do tratamento era 663 células/mm³ (intervalo 62-2582). A prevalência dos diferentes subtipos foi comparável entre os grupos de tratamento, com o subtipo B predominante em ambos os grupos; 11% eram subtipos não-B. Os pacientes foram estratificados por regime de tratamento prévio. Na fase de seleção, 15% dos pacientes estavam recebendo abacavir/lamivudina mais atazanavir ou darunavir (potencializado por ou cobicistate ou ritonavir) e 85% dos pacientes estavam recebendo entricitabina/fumarato de tenofovir desoproxila mais atazanavir ou darunavir (potencializado por ou cobicistate ou ritonavir).

Os desfechos de tratamento dos Estudos GS-US-380-1844 e GS-US-380-1878 até a Semana 48 são apresentadas na Tabela 2.

Tabela 2: Resultados virológicos dos estudos GS-US-380-1844 e GS-US-380-1878 na Semana 48^a

	Estudo GS-US-380-1844		Estudo GS-US-380-1878	
	Biktarvy (n=282)	ABC/DTG/3TC (n=281)	Biktarvy (n=290)	Regime inicial a base de ATV- ou DRV (n=287)
RNA HIV-1 < 50 cópias/mL	94%	95%	92%	89%
Diferença entre Tratamentos (95% IC)	-1.4% (-5.5% até 2.6%)		3.2% (-1.6% até 8.2%)	
RNA HIV-1 ≥ 50 cópias/mL^b	1%	<1%	2%	2%
Diferença entre Tratamentos (95% IC)	0.7% (-1.0% até 2.8%)		0.0% (-2.5% até 2.5%)	
Sem dados virológicos na janela da Semana 48	5%	5%	6%	9%
Medicamento do estudo descontinuado devido a EA ou morte e último RNA HIV-1 disponível < 50 cópias/mL	2%	1%	1%	1%
Medicamento do estudo descontinuado por outros motivos e último RNA HIV-1 disponível < 50 cópias/mL ^c	2%	3%	3%	7%
Falta de dados durante a janela, mas em tratamento com o medicamento do estudo	2%	1%	2%	2%

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

a A janela da Semana 48 foi entre o Dia 295 e 378 (inclusive).

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

c Inclui pacientes que descontinuaram por outras razões que um EA, morte ou falta ou perda de eficácia, por exemplo, retirou o consentimento, perdeu o acompanhamento, etc.

Biktarvy foi não-inferior ao tratamento controle em ambos os estudos de acordo com a margem de não-inferioridade pré-especificada de 4%. Os desfechos de tratamentos entre os grupos foram similares entre os subgrupos por idade, sexo, raça e região.

No GS-US-380-1844, a alteração média na contagem de CD4+ desde o começo do estudo até a Semana 48 foi -31 células/mm³ nos pacientes que trocaram para Biktarvy e 4 células/mm³ nos pacientes que continuaram no tratamento com abacavir/dolutegravir/lamivudina. No GS-US-380-1878, a alteração média na contagem de CD4+ desde o início do estudo até a Semana 48 foi 25 células/mm³ nos pacientes que trocaram para B/F/TAF e 0 célula/mm³ nos pacientes que permaneceram em seus tratamentos iniciais.

- Pacientes coinfectados pelo HIV e VHB

O número de pacientes coinfectados com HIV e HBV tratados com B/F/TAF é limitado. No Estudo GS-US-380-1490, 8 pacientes coinfectados com HIV/VHB no início do estudo foram randomizados para receber Biktarvy. Na semana 48, 7 pacientes apresentaram supressão do VHB (DNA VHB < 29 IU/mL) e tinham RNA HIV-1 < 50 cópias/mL. Um paciente tinha dados faltando quanto ao DNA VHB na Semana 48. Na semana 144, 5 pacientes apresentavam supressão do VHB e tinham RNA HIV-1 < 50 cópias / mL. Três pacientes apresentavam dados em falta quanto ao DNA-VHB na semana 144 (1 perdido para o acompanhamento desde a semana 48, 1 perdido para o acompanhamento depois da semana 72 e 1 perdido o acompanhamento após a semana 120).

No Estudo GS-US-380-1878, na Semana 48, 100% (8/8) dos pacientes coinfectados com HIV/VHB no início do estudo no braço com B/F/TAF mantiveram o DNA VHB < 29 IU/mL (faltando = análise excluída) e RNA HIV < 50 cópias/mL.

- Pacientes pediátricos

No Estudo GS-US-380-1474, a eficácia, a segurança e a farmacocinética de Biktarvy em pacientes pediátricos com supressão virológica infectados por HIV-1 entre as idades de 12 a <18 anos (≥ 35 kg) (N = 50) e as idades de 6 a <12 anos (≥ 25 kg) (N = 50) foram avaliadas.

Coorte 1: Adolescentes com supressão virológica (12 a <18 anos; ≥ 35 kg)

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

Após a mudança para o Biktarvy, 98% (49/50) dos pacientes na coorte 1 permaneceram suprimidos (RNA do HIV-1 < 50 cópias / mL) na Semana 48. A alteração média desde o início na contagem de células CD4 + na Semana 48 foi de -22 células/mm³. Dois de 50 indivíduos preencheram os critérios para inclusão na população de análise de resistência até a Semana 48. Nenhuma resistência emergente ao Biktarvy foi detectada até a Semana 48.

Coorte 2: Crianças virologicamente suprimidas (6 a <12 anos; ≥ 25 kg)

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

Após a mudança para o Biktarvy, 100% (50/50) dos pacientes na coorte 2 permaneceram suprimidos (RNA do HIV-1 <50 cópias / mL) na Semana 24. A alteração média desde o início na contagem de células CD4 + na Semana 24 foi de -24 células / mm³. Nenhum paciente se qualificou para análise de resistência até a Semana 24.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

- Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antiviral para uso sistêmico; antivirais para o tratamento de infecções pelo HIV, combinações, código ATC: J05AR20

Mecanismo de ação e efeitos farmacodinâmicos

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

A entricitabina é um inibidor nucleosídeo da transcriptase reversa (ITRN) e um análogo nucleosídeo da 2'-deoxiciditidina. A entricitabina é fosforilada por enzimas celulares para formar a entricitabina trifosfato. A entricitabina trifosfato inibe a replicação do HIV por incorporação no ácido desoxirribonucleico (DNA) viral através da transcriptase reversa (TR) do HIV, resultando na terminação da cadeia de DNA. A entricitabina possui atividade contra o HIV-1, o HIV-2 e o VHB.

O tenofovir alafenamida é um inibidor nucleotídeo da transcriptase reversa (INRN) e um pró-fármaco fosfonamidata do tenofovir (análogo 2'-deoxiadenosina monofosfato). O tenofovir alafenamida é permeável nas células e, devido a um aumento da estabilidade plasmática e ativação intracelular através de hidrólise pela cathepsina A, o tenofovir alafenamida é mais eficaz do que o TDF em concentrar o tenofovir nas células mononucleares do sangue periférico (CsMSP) (incluindo linfócitos e outras células alvo do HIV) e macrófagos. O tenofovir intracelular é subsequentemente fosforilado ao metabólito farmacologicamente ativo tenofovir difosfato. O tenofovir difosfato inibe a replicação do HIV por incorporação no DNA viral através da TR do HIV, o que resulta na terminação da cadeia de DNA. O tenofovir possui atividade contra o HIV-1, o HIV-2 e o VHB.

Atividade antiviral *in vitro*

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

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

A atividade antiviral de tenofovir alafenamida contra isolados laboratoriais e clínicos do HIV-1 subtipo B foi analisada em linhagens celulares linfoblastoides, CsMSP, monócitos/macrófagos primários e linfócitos T CD4+. Os valores da CE₅₀ para o tenofovir alafenamida encontravam-se no intervalo de 2,0 a

14,7 nM. O tenofovir alafenamida apresentou atividade antiviral em culturas de células contra todos os grupos do HIV-1 (M, N e O), incluindo os subtipos A, B, C, D, E, F e G (os valores da CE₅₀ variaram entre 0,10 e 12,0 nM) e atividade contra o HIV-2 (os valores da CE₅₀ variaram de 0,91 a 2,63 nM).

Resistência

In vitro

Os isolados do HIV-1 com sensibilidade diminuída ao bictegravir foram selecionados em cultura celular. Em uma seleção emergiram as substituições de aminoácidos M50I e R263K e a suscetibilidade fenotípica ao bictegravir foi reduzida 1,3; 2,2- e 2,9- vezes para a M50I, R263K e M50I+R263K, respectivamente. Em uma segunda seleção, emergiram substituições de aminoácidos T66I and S153F e a suscetibilidade fenotípica ao bictegravir alterou-se 0,4-; 1,9- e 0,5- vezes para T66I, S153F e T66I+S153F, respectivamente.

Isolados de HIV-1 com sensibilidade diminuída à entricitabina foram selecionados em culturas celulares e tinham mutações M184V/I na TR do HIV-1.

Os isolados do HIV-1 com sensibilidade diminuída ao tenofovir alafenamida foram selecionados em cultura celular e tinham a mutação K65R na TR do HIV-1; além disso, observou-se transitoriamente uma mutação K70E na TR do HIV-1. Os isolados do HIV-1 com a mutação K65R apresentam sensibilidade diminuída de baixo nível ao abacavir, entricitabina, tenofovir e lamivudina. Estudos *in vitro* de seleção de resistência a fármacos com o tenofovir alafenamida não mostraram nenhum desenvolvimento de resistência de alto-nível após cultura prolongada.

In vivo

Em pacientes sem tratamento prévio (Estudos GS-US-380-1489 e GS-US 380-1490), até a semana 144 da fase duplo-cego ou 96 semanas da fase de extensão aberta, nenhum paciente recebendo Biktarvy, com HIV-1 RNA ≥ 200 cópias/mL no momento da falha virológica confirmada ou descontinuação precoce do medicamento do estudo, tinha HIV-1 com resistência genotípica ou fenotípica emergente ao tratamento para bictegravir, entricitabina ou tenofovir alafenamida na análise de resistência final da população (n = 11 com dados). No momento da entrada no estudo, um paciente sem tratamento prévio tinha mutações Q148H + G140S pré-existent associadas à resistência à INI e tinha RNA HIV-1 < 50 cópias/mL na semana 4 até a semana 144. Além disso, 6 pacientes tiveram mutações pré-existente T97A associada à resistência à INI existente; todos tinham RNA HIV-1 < 50 cópias/mL na Semana 144 ou na última consulta.

Em pacientes com supressão virológica (Estudos GS-US-380-1844 e GS-US-380-1878), nenhum paciente recebendo Biktarvy, com RNA HIV-1 ≥ 200 cópias/mL no momento da falha virológica confirmada, Semana 48, ou descontinuação precoce do medicamento do estudo, tinha HIV-1 com resistência genotípica ou fenotípica emergente do tratamento a bictegravir, entricitabina ou tenofovir alafenamida na população de análise de resistência final (n = 2).

Resistência-cruzada

A suscetibilidade ao bictegravir foi testada contra 64 isolados clínicos resistentes a INI (20 com uma única substituição e 44 com 2 ou mais substituições). Destes, todos os isolados com mutações únicas ou duplas sem a Q148H/K/R e 10 dos 24 isolados com a Q148H/K/R com substituições adicionais associadas à resistência a INI tinham uma suscetibilidade $\leq 2,5$ vezes diminuída ao bictegravir; foi encontrada uma suscetibilidade $> 2,5$ vezes diminuída ao bictegravir em 14 dos 24 isolados com substituições G140A/C/S e Q148H/R/K na integrase. Destes, nove dos 14 isolados tinham mutações adicionais em L74M, T97A ou E138A/K. Em um estudo separado, a mutagênese sitio-dirigida com a G118R e T97A+G118R apresentaram uma suscetibilidade 3,4 e 2,8 vezes diminuída ao bictegravir, respectivamente. A relevância destes dados de resistência cruzada *in vitro* para a prática clínica ainda não foi estabelecida.

O bictegravir demonstrou atividade antiviral equivalente contra 5 clones mutantes de HIV-1 resistentes a inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa (ITRNNs), 3 clones mutantes de HIV-1 resistentes a

ITRN e 4 clones mutantes de HIV-1 resistentes a inibidores da protease (IP), comparativamente com a estirpe selvagem.

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

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

- Propriedades farmacocinéticas

Absorção

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

Após a administração oral de B/F/TAF com ou sem alimentos em adultos infectados pelo HIV-1, os parâmetros farmacocinéticos médios (CV%) de doses múltiplas de bictegravir foram $C_{\text{máximo}} = 6,15 \mu\text{g/mL}$ (22,9%), $\text{AUC}_{\text{tau}} = 102 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ (26,9%) e $C_{\text{mínimo}} = 2,61 \mu\text{g/mL}$ (35,2%).

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

Após a administração oral de B/F/TAF com ou sem alimentos em adultos infectados pelo HIV-1, os parâmetros farmacocinéticos médios (CV%) de doses múltiplas de entricitabina foram $C_{\text{max}} = 2,13 \mu\text{g/mL}$ (34,7%), $\text{AUC}_{\text{tau}} = 12,3 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ (29,2%) e $C_{\text{mínimo}} = 0,096 \mu\text{g/mL}$ (37,4%).

O tenofovir alafenamida é rapidamente absorvido após administração oral, com as concentrações plasmáticas máximas ocorrendo 0,5-2,0 horas após a administração de B/F/TAF. Em relação ao estado de jejum, a administração de tenofovir alafenamida com uma refeição com teor de gorduras moderado (~600 kcal, 27% de gordura) e teor de gorduras elevado (~800 kcal, 50% de gordura) resultou num aumento da $\text{AUC}_{\text{final}}$ de 48% e 63%, respectivamente. Estas alterações modestas não são consideradas como sendo clinicamente significativas e B/F/TAF pode ser administrado com ou sem alimentos.

Após a administração oral de B/F/TAF com ou sem alimentos em adultos infectados pelo HIV-1, os parâmetros farmacocinéticos médios (CV%) de doses múltiplas de tenofovir alafenamida foram: $C_{\text{max}} = 0,121 \mu\text{g/mL}$ (15,4%) e $\text{AUC}_{\text{tau}} = 0,142 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ (17,3%).

Distribuição

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

A ligação *in vitro* da entricitabina às proteínas plasmáticas humanas foi < 4% e independente de concentração dentro do intervalo 0,02 -200 $\mu\text{g/mL}$. Na concentração plasmática máxima, a razão das concentrações médias da entricitabina entre plasma e sangue foi de ~1,0 e a razão das concentrações médias da entricitabina entre sêmen e plasma foi de ~4,0.

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

Biotransformação

O metabolismo é a principal via de depuração do bictegravir em humanos. Estudos de fenotipagem *in vitro* demonstraram que o bictegravir é metabolizado principalmente pelo CYP3A e a UGT1A1. Após a administração de uma dose oral única de [¹⁴C]-bictegravir, ~60% da dose nas fezes incluía o fármaco inalterado, o conjugado desfluoro-hidroxi-BIC-cisteína e outros metabólitos oxidativos menores. Trinta e cinco por cento da dose foi recuperada na urina e consistia principalmente do glicuronido do bictegravir e de outros metabólitos oxidativos menores e dos seus conjugados de fase II. A depuração renal do fármaco inalterado foi mínima.

Após a administração de [¹⁴C]-entricitabina, a recuperação completa da dose de entricitabina foi efetuada na urina (~ 86%) e nas fezes (~ 14%). Treze por cento da dose foi recuperada na urina sob a forma de três metabólitos putativos. O metabolismo da entricitabina inclui a oxidação da fração tiol para formar os diastereoisômeros 3'-sulfóxido (~9% da dose) e a conjugação com o ácido glicurônico para formar o 2'-O-glicoronido (~ 4% da dose). Não foram identificados outros metabólitos.

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

Eliminação

O bictegravir é primariamente eliminado por metabolismo hepático. Excreção renal de bictegravir intacto é uma via menor (~1% da dose). O tempo de meia-vida plasmático de bictegravir foi 17,3 horas.

A entricitabina é primariamente excretada pelos rins tanto por filtração glomerular como por secreção tubular ativa. O tempo de meia-vida plasmática de entricitabina foi de aproximadamente de 10 horas.

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

Linearidade

A farmacocinética de doses múltiplas de bictegravir é proporcional ao longo do intervalo de doses de 25 a 100 mg. A farmacocinética de doses múltiplas de entricitabina é proporcional ao longo de doses de 25 a 200 mg. As exposições de tenofovir alafenamida são dose-proporcional ao longo do intervalo de doses 8 a 125 mg.

Outras populações especiais

- Insuficiência Hepática

Não se observaram alterações clinicamente relevantes na farmacocinética do bictegravir em indivíduos com comprometimento hepático moderado. A farmacocinética da entricitabina não foi estudada em indivíduos com comprometimento hepático; entretanto, a entricitabina não é significativamente metabolizada pelas enzimas hepáticas, então o impacto do comprometimento hepático deve ser limitado. Não se observaram alterações clinicamente relevantes na farmacocinética do tenofovir alafenamida ou do seu metabólito tenofovir em pacientes com comprometimento hepático leve, moderado ou grave.

- Insuficiência Renal

Insuficiência Renal Severa (*clearance* de creatinina estimado em ≥ 15 and < 30 mL/minuto)

Não se observaram diferenças clinicamente relevantes na farmacocinética do bictegravir, tenofovir alafenamida ou tenofovir entre indivíduos sadios e pacientes com comprometimento renal grave (CrCl estimada ≥ 15 mL/min e < 30 mL/min) em estudos Fase I. Em estudos Fase I somente com entricitabina, a exposição sistêmica média da entricitabina foi mais elevada em pacientes com comprometimento renal grave (CrCl < 30 mL/min) ($33,7 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$) do que em indivíduos com função renal normal ($11,8 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$). A segurança de Biktarvy não foi estabelecida em indivíduos com *clearance* de creatinina estimada ≥ 15 mL/min e < 30 mL/min.

Insuficiência Renal em Fase Terminal (*clearance* de creatinina estimado < 15 mL/minuto)

Exposições de entricitabina e tenofovir em 12 pacientes com doença renal terminal (ClCr estimado < 15 mL/min) em hemodiálise crônica que receberam entricitabina + tenofovir alafenamida em combinação com elvitegravir + cobicistate como um comprimido de combinação de dose fixa no Estudo GS-US-292-1825 foram significativamente maiores do que em pacientes com função renal normal. Não foram observadas diferenças clinicamente relevantes na farmacocinética do tenofovir alafenamida em pacientes com doença renal terminal em hemodiálise crônica em comparação com aqueles com função renal normal. Na fase de extensão do Estudo GS-US-292-1825, observou-se C_{trough} de bictegravir mais baixo em pacientes com doença renal terminal que receberam Biktarvy em comparação com pacientes com função renal normal, mas essa diferença não foi considerada clinicamente relevante. Nenhuma reação adversa adicional foi identificada em pacientes com doença renal terminal em hemodiálise crônica neste estudo (ver seção 9. REAÇÕES ADVERSAS).

Não existem dados farmacocinéticos sobre bictegravir, entricitabina ou tenofovir alafenamida em pacientes com doença renal terminal (ClCr estimado < 15 mL/min) que não estejam em hemodiálise crônica. A segurança de Biktarvy não foi estabelecida nestes pacientes.

- Idade, sexo e raça

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

A média do $C_{\text{mínimo}}$ de bictegravir foi inferior em 50 pacientes pediátricos com idade entre 12 e < 18 anos (≥ 35 kg) que receberam Biktarvy no Estudo GS-US-380-1474 em relação aos adultos após administração de Biktarvy, mas não foi considerada clinicamente significativa com base na relação exposição-resposta; As exposições de entricitabina e hemifumarato de tenofovir alafenamida nestes pacientes pediátricos foram semelhantes às dos adultos. A média da C_{max} do bictegravir e as exposições de entricitabina e tenofovir alafenamida (AUC e C_{max}), obtidas em 50 pacientes pediátricos com idades entre 6 e < 12 anos (≥ 25 kg) que receberam Biktarvy no Estudo GS-US-380-1474 foram superiores do que exposições em adultos; no entanto, o aumento não foi considerado clinicamente significativo, pois os perfis de segurança foram semelhantes em pacientes adultos e pediátricos.

- Gravidez

As exposições plasmáticas de bictegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida foram mais baixas durante a gravidez em comparação com o pós-parto, enquanto as exposições durante o pós-parto foram geralmente mais elevadas do que em adultos não grávidas (Tabela 3). As exposições foram geralmente semelhantes entre o segundo e terceiro trimestre de gravidez; as exposições também foram geralmente semelhantes entre as semanas 6 e 12 pós-parto. Com base nas relações exposição-resposta para bictegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida, as alterações de exposição durante a gravidez não são consideradas clinicamente relevantes.

Tabela 3: Parâmetros farmacocinéticos em estado estacionário de bictegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida após administração oral de Biktarvy em mulheres grávidas infectadas pelo HIV com supressão virológica no terceiro trimestre e semana 12 pós-parto em comparação com dados históricos em adultos não grávidas com HIV-1

Média Parâmetro (%CV)	Terceiro Trimestre (N=30)	Semana 12 Pós-Parto (N=32)	Adultos Não-grávidas com HIV-1
Bictegravir			
C _{max} (micrograma por mL)	5,37 (25,9)	11,0 (24,9)	6,15 (22,9) ^b
AUC _{tau} (micrograma·h por mL)	60,2 (29,1)	148 (28,5)	102 (26,9) ^b
Unbound AUC _{tau} ^a (micrograma·h por mL)	0,219 (33,9)	0,374 (32,2)	ND
C _{trough} (micrograma·h por mL)	1,07 (41,7)	3,64 (34,1)	2,61 (35,2) ^b
Emtricitabina			
C _{max} (micrograma por mL)	2,59 (26,5)	3,36 (26,9)	2,13 (34,7) ^c
AUC _{tau} (micrograma·h por mL)	10,4 (20,3)	15,3 (21,9)	12,3 (29,2) ^c
C _{trough} (micrograma·h por mL)	0,05 (27,2)	0,08 (33,7)	0,096 (37,4) ^c
Tenofovir alafenamida			
C _{max} (micrograma por mL)	0,27 (42,1)	0,49 (52,5)	0,121 (15,4) ^d
AUC _{tau} (micrograma·h por mL)	0,21 (45,0)	0,30 (31,8)	0,142 (17,3) ^d
Unbound AUC _{tau} ^a (micrograma·h por mL)	0,016 (28,4)	0,017 (23,4)	ND

CV = Coeficiente de Variação; ND = Não Disponível

a Calculado corrigindo as estimativas individuais de AUC_{tau} pela % de fração unbound.

b Da análise farmacocinética da população nos Estudos 1489, 1490, 1844 e 1878; N = 1193.

c Da análise farmacocinética intensiva nos Estudos 1489, 1490, 1844 e 1878; N = 77.

d Da análise farmacocinética da população nos Estudos 1489 e 1490; N = 486.

- Dados de segurança pré-clínicos

O bictegravir não foi mutagênico nem clastogênico em estudos convencionais de genotoxicidade.

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

Os estudos de bictegravir em macacos revelaram que o fígado é o principal órgão alvo da toxicidade. Foi descrita toxicidade hepatobiliar num estudo de 39 semanas com uma dose de 1.000 mg/kg/dia, a qual resultou em exposições de aproximadamente 16 vezes a exposição em humanos com a dose humana recomendada e que era parcialmente reversível após um período de recuperação de 4 semanas.

Estudos em animais com bictegravir não demonstraram evidência de teratogenicidade ou um efeito na função reprodutora. Na descendência de fêmeas de ratos e coelhos tratadas com bictegravir durante a

gravidez, não houve efeitos toxicologicamente significativos nos parâmetros de avaliação do desenvolvimento.

Os dados não-clínicos da entricitabina não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogênico, toxicidade reprodutiva e no desenvolvimento. A entricitabina tem demonstrado um baixo potencial carcinogênico em camundongos e em ratos.

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

O tenofovir alafenamida não foi mutagênico nem clastogênico em estudos convencionais de genotoxicidade. Uma vez que a exposição de tenofovir é menor em ratos e camundongos após a administração de tenofovir alafenamida em comparação ao fumarato de tenofovir desoproxila, apenas foram realizados estudos de carcinogenicidade e um estudo peri/pós-natal no rato com o fumarato de tenofovir desoproxila. Não se demonstraram riscos especiais para o ser humano segundo estudos convencionais de potencial carcinogênico e toxicidade reprodutiva e desenvolvimento. Os estudos de toxicidade reprodutiva em ratos e coelhos não demonstraram alterações nos parâmetros de acasalamento, fertilidade, gravidez ou nos parâmetros fetais. No entanto, o tenofovir desoproxila reduziu o índice de viabilidade e o peso das crias num estudo de toxicidade peri/pós-natal com doses tóxicas maternas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado em pacientes com histórico de hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes (ver item Composição).

Coadministração com rifampicina, dofetilida e Erva-de-São-João (*Hypericum perforatum*) (ver seção 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Embora uma supressão virológica efetiva com terapia antirretroviral tenha provado reduzir substancialmente o risco de transmissão sexual, a existência de um risco residual não pode ser excluída. Devem ser tomadas precauções para prevenir a transmissão, de acordo com as Guias de Recomendação Nacionais.

- Pacientes coinfectados pelo HIV e vírus da hepatite B ou C

Os pacientes com hepatite crônica B ou C em tratamento com terapia antirretroviral têm um risco maior de sofrerem reações adversas hepáticas graves e potencialmente fatais.

Existem dados limitados sobre a segurança e eficácia de Biktarvy em pacientes coinfectados pelo HIV-1 e o vírus hepatite C (VHC).

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

A descontinuação do tratamento com Biktarvy em pacientes coinfectados pelo HIV e pelo VHB pode estar associada a exacerbações agudas graves de hepatite. Os pacientes coinfectados pelo HIV e VHB que descontinuarem o tratamento com Biktarvy devem ser cuidadosamente monitorados, com acompanhamento tanto clínico como laboratorial durante vários meses após a interrupção do tratamento.

- Doença hepática

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

Os pacientes com disfunção hepática pré-existente, incluindo hepatite crônica ativa, têm uma frequência aumentada de alterações da função hepática durante a terapia antirretroviral combinada e devem ser monitorados de acordo com a prática clínica. Se nestes pacientes existir evidência de agravamento da doença hepática, deve ser considerada a interrupção ou descontinuação do tratamento.

- Peso e parâmetros metabólicos

Durante a terapia antirretroviral pode ocorrer um aumento do peso e dos níveis de lipídios e glicose no sangue. Estas alterações podem estar em parte associadas ao controle da doença e ao estilo de vida. Para os lipídios, existe em alguns casos evidência de um efeito do tratamento, enquanto para o aumento do peso não existe uma evidência forte que o relacione com um tratamento em particular. Para o monitoramento dos lipídeos e glicose no sangue deve-se seguir as orientações estabelecidas para o tratamento do HIV. As alterações lipídicas devem ser tratadas de modo clinicamente apropriado.

- Disfunção mitocondrial após exposição *in utero*

Os análogos dos nucleosídeos e nucleotídeos podem, num grau variável, ter um impacto na função mitocondrial, o que é mais pronunciado com a estavudina, didanosina e zidovudina. Há relatos de disfunção mitocondrial em bebês HIV negativos, expostos *in utero* e/ou após o nascimento, a análogos dos nucleosídeos; estes estavam relacionados predominantemente com regimes contendo zidovudina. As principais reações adversas notificadas são alterações hematológicas (anemia, neutropenia) e alterações metabólicas (hiperlactatemia, hiperlipasemia). Estes eventos são geralmente transitórios. Foram relatadas raramente alterações neurológicas de início tardio (hipertonia, convulsões, comportamento anormal). Desconhece-se atualmente se estas alterações neurológicas são transitórias ou permanentes. Estes achados devem ser levados em consideração para qualquer criança exposta *in utero* a análogos dos nucleosídeos e nucleotídeos que apresentar sinais clínicos graves de etiologia desconhecida, especialmente sinais neurológicos. Estes resultados não alteram as recomendações nacionais atuais sobre a utilização de terapia antirretroviral em mulheres grávidas, para prevenir a transmissão vertical do HIV.

- Síndrome inflamatória de reconstituição imune

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

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

- Infecções oportunistas

Os pacientes devem ser avisados que Biktarvy ou qualquer outra terapia antirretroviral não cura a infecção pelo HIV e que eles podem continuar desenvolvendo infecções oportunistas e outras complicações da

infecção pelo HIV. Assim, os pacientes devem permanecer sob observação clínica cuidadosa de médicos com experiência no tratamento de pacientes com doenças associadas ao HIV.

- Osteonecrose

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

- Nefrotoxicidade

Casos pós-comercialização de insuficiência renal, incluindo insuficiência renal aguda e tubulopatia renal proximal, foram relatados com produtos contendo tenofovir alafenamida. Não pode ser excluído um risco potencial de nefrotoxicidade resultante da exposição crônica a níveis baixos de tenofovir devido à administração de tenofovir alafenamida (ver seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Dados de segurança pré-clínica).

Recomenda-se que a função renal seja avaliada em todos os pacientes antes ou ao iniciar a terapia com Biktarvy e também seja monitorada durante a terapia em todos os pacientes conforme clinicamente apropriado. Em pacientes que desenvolvem reduções clinicamente significativas na função renal ou evidência de tubulopatia renal proximal, a descontinuação de Biktarvy deve ser considerada.

- Insuficiência Renal

Biktarvy não deve ser iniciado em pacientes com depuração de creatinina ≥ 15 mL/min e < 30 mL/min, ou < 15 mL/min que não estejam fazendo hemodiálise crônica, uma vez que a segurança de Biktarvy não foi estabelecida nestas populações (ver seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

- Pacientes com doença renal terminal em hemodiálise crônica

Biktarvy geralmente deve ser evitado, mas pode ser usado em adultos com doença renal terminal (ClCr estimado < 15 mL/min) em hemodiálise crônica se os benefícios potenciais superarem os riscos potenciais (ver seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR). Em um estudo de entricitabina + tenofovir alafenamida em combinação com elvitegravir + cobicistate como um comprimido de combinação de dose fixa (E/C/F/TAF) em adultos infectados pelo HIV-1 com doença renal terminal (CrCl estimado < 15 mL/min) na hemodiálise crônica, a eficácia foi mantida por 96 semanas, mas a exposição à entricitabina foi significativamente maior do que em pacientes com função renal normal. A eficácia também foi mantida na fase de extensão do estudo em que 10 pacientes mudaram para Biktarvy por 48 semanas. Embora não tenham sido identificadas reações adversas adicionais, as implicações do aumento da exposição à entricitabina permanecem incertas (ver seções 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - propriedades farmacocinéticas e 9. REAÇÕES ADVERSAS).

- População pediátrica

Reduções na densidade mineral óssea (DMO $\geq 4\%$) da coluna vertebral e corpo total menos cabeça (CIMC) foram relatadas em pacientes com idade entre 6 e < 12 anos que receberam produtos contendo tenofovir alafenamida por 48 semanas (ver seção 9. EVENTOS ADVERSOS). Os efeitos a longo prazo das alterações na DMO no osso em crescimento, incluindo o risco de fratura, são incertos. Uma abordagem multidisciplinar é recomendada para decidir o monitoramento adequado durante o tratamento.

Excipientes

Esse medicamento contém menos de 1mmol de sódio (23 mg) por comprimido, ou seja, essencialmente "livre de sódio".

- Coadministração com outros medicamentos

Biktarvy não deve ser coadministrado simultaneamente com antiácidos contendo magnésio/alumínio ou suplementos de ferro em jejum. Administre Biktarvy pelo menos 2 horas antes ou 2 horas depois de tomar medicamentos orais ou suplementos orais contendo magnésio, alumínio, cálcio e/ou ferro ou tomado junto com alimentos a qualquer momento. (ver seção 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

Alguns medicamentos não devem ser coadministrados com Biktarvy: atazanavir, boceprevir, carbamazepina, ciclosporina (uso IV ou oral), oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína, rifabutina, rifapentina ou sucralfato.

Biktarvy não deve ser coadministrado com outros medicamentos antirretrovirais.

- Fertilidade, Gravidez e Lactação**Gravidez**

Uma grande quantidade de dados em mulheres grávidas (mais de 1.000 gravidezes expostas) indica ausência de toxicidade malformativa ou fetal/neonatal associada à entricitabina ou tenofovir alafenamida.

Biktarvy foi avaliado em um estudo clínico com 33 gestantes infectadas pelo HIV-1 virologicamente suprimidas (RNA do HIV-1 <50 cópias/mL) grávidas que receberam 50 mg/200 mg/25 mg de Biktarvy uma vez ao dia desde o segundo ou terceiro trimestre até o pós-parto. As exposições de bictegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida foram menores durante a gravidez em comparação com o pós-parto; estas diminuições não são consideradas clinicamente relevantes com base nas relações exposição-resposta (ver Seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Gravidez). Todos os 32 participantes adultos que completaram o estudo mantiveram a supressão viral (RNA do HIV-1 < 50 cópias/mL) durante a gravidez, no parto e até a semana 18 pós-parto. A mediana (Q1, Q3) da contagem de células CD4+ no início do estudo foi de 558 (409, 720) células/ μ L, e a alteração mediana (Q1, Q3) na contagem de células CD4+ desde o início até a semana 12 pós-parto foi de 159 (27, 296) células / μ L. Todos os 29 participantes neonatos tiveram resultados negativos/não detectáveis de PCR do HIV-1 4 a 8 semanas após o nascimento. Biktarvy foi bem tolerado durante a gravidez e o pós-parto; não houve novas descobertas de segurança em comparação com o perfil de segurança conhecido de Biktarvy em adultos infectados pelo HIV-1.

Os estudos em animais não indicam efeitos nocivos diretos ou indiretos de entricitabina no que diz respeito aos parâmetros de fertilidade, gravidez, desenvolvimento fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal. Os estudos com bictegravir e tenofovir alafenamida administrados separadamente em animais não demonstraram evidência de efeitos nocivos nos parâmetros de fertilidade, gravidez ou desenvolvimento fetal (ver subitem Dados de Segurança Pré-Clínica em “3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS”).

Biktarvy pode ser considerado durante a gravidez apenas se os potenciais benefícios justificarem os potenciais riscos ao feto.

Durante a gravidez, os pacientes que administram medicamentos orais ou suplementos contendo magnésio, alumínio, cálcio e ferro devem seguir recomendações posológicas específicas. Administre Biktarvy pelo menos 2 horas antes ou 6 horas depois de tomar medicamentos orais ou suplementos contendo alumínio ou magnésio. Administre Biktarvy pelo menos 2 horas antes ou 6 horas depois de tomar medicamentos orais ou suplementos contendo cálcio ou ferro. Alternativamente, Biktarvy e medicamentos orais ou suplementos contendo cálcio ou ferro podem ser tomados junto com alimentos a qualquer momento.

Gravidez - Categoria B

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Amamentação

Desconhece-se se o bictegravir ou tenofovir alafenamida são excretados no leite humano. Demonstrou-se que a entricitabina é excretada no leite humano. Em estudos em animais, demonstrou-se que o bictegravir foi detectado no plasma de crias de ratos amamentadas, provavelmente devido à presença de bictegravir no leite, sem efeito nas crias amamentadas. Nos estudos em animais, foi demonstrado que o tenofovir é excretado no leite.

Não há informação suficiente sobre os efeitos de todos os componentes de Biktarvy em recém-nascidos/lactantes. Por este motivo, Biktarvy não deve ser utilizado durante a amamentação.

Para evitar a transmissão do HIV ao lactante, recomenda-se que as mulheres infectadas pelo HIV não amamentem, em qualquer circunstância.

Fertilidade

Não existem dados sobre a fertilidade com a utilização de Biktarvy em humanos. Nos estudos em animais não houve quaisquer efeitos de bictegravir, entricitabina e tenofovir alafenamida sobre a fertilidade (ver subitem Dados de Segurança Pré-Clínica em “3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS”).

Efeitos Sobre a Capacidade de Dirigir e Operar Máquinas

Biktarvy pode ter uma influência pequena na capacidade de dirigir e operar máquinas. Os pacientes devem ser informados de que foram notificadas tonturas durante o tratamento com os componentes de Biktarvy (ver seção 9. EVENTOS ADVERSOS).

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Estudos de interações só foram realizados em adultos.

Biktarvy não deve ser administrado concomitantemente com medicamentos contendo tenofovir alafenamida, tenofovir desoproxila, lamivudina ou adefovir dipivoxila utilizados para o tratamento da infecção pelo VHB.

Bictegravir

Bictegravir é um substrato do CYP3A e UGT1A1. A coadministração de bictegravir e medicamentos que potencialmente induzem o CYP3A e a UGT1A1, como, por exemplo, a rifampicina ou Erva-de-São-João, podem significativamente diminuir as concentrações plasmáticas de bictegravir, o que pode resultar em perda de eficácia terapêutica de Biktarvy e o desenvolvimento de resistência, portanto a coadministração é contraindicada (ver seção 4. CONTRAINDICAÇÕES). A coadministração de bictegravir com medicamentos que potencialmente inibem o CYP3A e a UGT1A1, como o atazanavir, podem aumentar significativamente as concentrações plasmáticas de bictegravir, portanto a coadministração não é recomendada.

O bictegravir é um substrato da glicoproteína-P (gp-P) e da proteína de resistência do câncer de mama (BCRP). A relevância clínica desta característica não está estabelecida. Portanto, recomenda-se precaução quando bictegravir é associado com medicamentos conhecidos por inibirem a gp-P e/ou a BCRP (p. ex., macrolídeos, ciclosporina, verapamil, dronedarona, glecaprevir/pibrentasvir) (ver também a tabela a seguir).

O bictegravir inibe o transportador de cátions orgânicos 2 (OCT2) e o transportador de extrusão de múltiplos fármacos e toxinas 1 (MATE1) *in vitro*. A coadministração de Biktarvy com a metformina, um substrato do OCT2 e do MATE1, não resultou num aumento clinicamente significativo da exposição à metformina. Biktarvy pode ser coadministrado com substratos do OCT2 e do MATE1, com exceção da dofetilida. A coadministração de Biktarvy com dofetilida é contraindicada devido ao potencial para concentrações plasmáticas aumentadas de dofetilida e eventos graves e / ou ameaçadores da vida associados.

In vivo, bictegravir não é um inibidor ou indutor da CYP.

Entricitabina

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

Tenofovir alafenamida

O tenofovir alafenamida é transportado pela glicoproteína-P (gp-P) e pela proteína de resistência do câncer de mama (BCRP). Os medicamentos que afetam fortemente a atividade da gp-P e da BCRP podem levar a alterações na absorção do tenofovir alafenamida. É esperado que medicamentos que induzem a atividade da gp-P (por exemplo, rifabutina, carbamazepina, fenobarbital) reduzam a absorção de tenofovir alafenamida, resultando numa concentração diminuída de tenofovir alafenamida, o que pode levar a uma perda de eficácia e o desenvolvimento de resistência. A coadministração de Biktarvy com outros medicamentos que inibem a gp-P e a BCRP pode aumentar a absorção e concentração plasmática de tenofovir alafenamida.

In vivo, tenofovir alafenamida não é um indutor ou inibidor da CYP3A.

Outras interações

Interações entre Biktarvy ou seu(s) componente(s) individual (is) e coadministrados com outros medicamentos estão listadas na Tabela 4 abaixo (aumento é indicado como “↑”, diminuição como “↓” e sem alteração como “↔”; todos os Limites Sem Efeitos estão entre 70%-143%).

Tabela 4: Interações entre Biktarvy ou seu (s) componente (s) individual (is) e outros medicamentos

Medicamentos por classe terapêutica/Possível Mecanismo de Interação	Efeitos nos níveis do medicamento. Mudança percentual média na AUC, C _{max} , C _{min}	Recomendação em relação a coadministração com Biktarvy
MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS		
Erva-de-São-João (<i>Hypericum perforatum</i>) (Indução da CYP3A, UGT1A1, e gp-P)	Interação não estudada com nenhum dos componentes de Biktarvy. A coadministração pode diminuir as concentrações plasmáticas de bicitegravir e tenofovir alafenamida.	A coadministração de Erva-de-São-João é contraindicada devido aos efeitos da Erva-de-São-João no componente bicitegravir do Biktarvy
ANTIARRITMICOS		
Dofetilida	Efeito desconhecido nas concentrações de dofetilida	Não há dados disponíveis sobre uma potencial interação da dofetilida com Biktarvy. Devido ao potencial para eventos graves e/ou que ameçam a vida com o aumento das concentrações plasmáticas de dofetilida, a coadministração de Biktarvy é contraindicada.
ANTI-INFECCIOSOS		
Antimicobacterianos		
Rifampicina (600 mg uma vez por dia), Bicitegravir ¹ (Indução da CYP3A, UGT1A1 e gp-P)	Bicitegravir: AUC: ↓ 75% C _{max} : ↓ 28% Interação não estudada com tenofovir alafenamida. Coadministração com rifampicina pode diminuir as concentrações plasmáticas de tenofovir alafenamida.	Coadministração é contraindicada devido ao efeito da rifampicina no componente bicitegravir de Biktarvy.
Rifabutina (300 mg uma vez ao dia), Bicitegravir ¹ (Indução da CYP3A e gp-P)	Bicitegravir: AUC: ↓ 38% C _{min} : ↓ 56% C _{max} : ↓ 20% Interação não estudada com tenofovir alafenamida. Coadministração com rifabutina pode diminuir as concentrações plasmáticas de tenofovir alafenamida.	Coadministração não é recomendada devido à diminuição esperada de tenofovir alafenamida.
Rifapentina (Indução da CYP3A e gp-P)	Interação não estudada com nenhum dos componentes de Biktarvy. A coadministração de rifapentina pode diminuir as concentrações plasmáticas de bicitegravir e tenofovir alafenamida.	Coadministração não é recomendada.

Medicamentos por classe terapêutica/Possível Mecanismo de Interação	Efeitos nos níveis do medicamento. Mudança percentual média na AUC, C _{max} , C _{min}	Recomendação em relação a coadministração com Biktarvy
Agentes antivirais para o HIV-1		
Atazanavir (300 mg uma vez ao dia), Cobicistate (150 uma vez ao dia), Bictegravir ¹ (Inibição da CYP3A, UGT1A1 e gp-P/BCRP)	Bictegravir: AUC: ↑ 306% C _{max} : ↔	Coadministração não é recomendada.
Atazanavir (400 mg once daily), Bictegravir ¹ (Inibição da CYP3A e UGT1A1)	Bictegravir: AUC: ↑ 315% C _{max} : ↔	
Agentes antivirais para o vírus da Hepatite C		
Boceprevir Telaprevir	Interação não estudada com nenhum dos componentes de Biktarvy. Coadministração com boceprevir ou telaprevir tem o potencial de afetar adversamente a ativação intracelular e eficácia antiviral clínica do tenofovir alafenamida, com base em dados <i>in vitro</i> .	Coadministração não é recomendada.
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg uma vez ao dia), Bictegravir/Entricitabina/Tenofovir alafenamida ²	Bictegravir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Entricitabina: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir alafenamida: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Ledipasvir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Metabólito GS-331007 do sofosbuvir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Nenhum ajuste de dose é necessário quando coadministrado.

Medicamentos por classe terapêutica/Possível Mecanismo de Interação	Efeitos nos níveis do medicamento. Mudança percentual média na AUC, C _{max} , C _{min}	Recomendação em relação a coadministração com Biktarvy
Sofosbuvir/Velpatasvir/ Voxilaprevir (400/100/100+100 mg ³ uma vez ao dia), Bictegravir/Entricitabina/ Tenofovir alafenamida (Inibição da P-gp/BCRP)	Bictegravir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Entricitabina: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir alafenamida: AUC: ↑ 57% C _{max} : ↑ 28% Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Metabólito GS-331007 do sofosbuvir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Voxilaprevir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Nenhum ajuste de dose é necessário quando coadministrado.
Antifúngicos		
Voriconazol (300 mg duas vezes ao dia), Bictegravir ¹ (Inibição da CYP3A)	Bictegravir: AUC: ↑ 61% C _{max} : ↔	Nenhum ajuste de dose é necessário quando coadministrado.
Itraconazol Posaconazol (Inibição da gp-P /BCRP)	Interação não estudada com nenhum dos componentes de Biktarvy. A coadministração de itraconazol ou posaconazol pode aumentar as concentrações plasmáticas de bictegravir.	
Macrolídeos		
Azitromicina Claritromicina (Inibição da gp-P)	Não estudado. Interação não estudada. A coadministração de azitromicina ou claritromicina podem aumentar as concentrações plasmáticas de bictegravir.	Cautela é recomendada devido aos potenciais efeitos destes agentes no componente bictegravir do Biktarvy.

Medicamentos por classe terapêutica/Possível Mecanismo de Interação	Efeitos nos níveis do medicamento. Mudança percentual média na AUC, C_{max}, C_{min}	Recomendação em relação a coadministração com Biktaryv
ANTICONVULSANTES		
Carbamazepina (titulado de 100 mg a 300 mg duas vezes ao dia), Entricitabina/Tenofovir alafenamida ⁴ (Indução da CYP3A, UGT1A1 e gp-P)	Tenofovir alafenamida: AUC: ↓ 54% C _{max} : ↓ 57% Interação não estudada com bictegravir. A coadministração de carbamazepina pode diminuir as concentrações plasmáticas de bictegravir.	Coadministração não é recomendada.
Oxcarbazepina Fenobarbital Fenitoína (Indução do CYP3A, UGT1A1 e gp-P)	Interação não estudada com nenhum dos componentes de Biktaryv. A coadministração de oxcarbazepina, fenobarbital ou fenitoína pode diminuir as concentrações plasmáticas de bictegravir e tenofovir alafenamida.	Coadministração não é recomendada.
ANTIÁCIDOS, SUPLEMENTOS E MEDICAMENTOS TAMPONADOS		
Suspensão antiácida contendo magnésio/alumínio (20 mL dose única ⁵), Bictegravir (Quelação com cátions polivalentes)	Bictegravir (suspensão antiácida 2 horas antes, em jejum): AUC: ↓ 52% C _{max} : ↓ 58% Bictegravir (suspensão antiácida após 2 horas, em jejum): AUC: ↔ C _{max} : ↔ Bictegravir (simultaneamente administrado, em jejum): AUC: ↓ 79% C _{max} : ↓ 80% Bictegravir (simultaneamente administrado com alimento): AUC: ↓ 47% C _{max} : ↓ 49%	Biktaryv não deve ser tomado simultaneamente com suplementos contendo magnésio e/ou alumínio devido a esperada diminuição substancial da exposição do bictegravir (ver seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES). Biktaryv deve ser administrado pelo menos 2 horas antes ou 2 horas depois dos suplementos contendo cálcio, ou tomado juntamente com alimentos a qualquer momento. No entanto, são recomendados ajustes posológicos específicos em pacientes grávidas (ver seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES DE USO).
Fumarato ferroso (324 mg dose única), Bictegravir (Quelação com cátions polivalentes)	Bictegravir (simultaneamente administrado, em jejum): AUC: ↓ 63% C _{max} : ↓ 71% Bictegravir (simultaneamente administrado com alimento): AUC: ↔ C _{max} : ↓ 25%	Biktaryv deve ser administrado pelo menos 2 horas antes ou 2 horas depois dos suplementos contendo cálcio, ou tomado juntamente com alimentos a qualquer momento. No entanto, são recomendados ajustes posológicos específicos em pacientes grávidas (ver seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES DE USO).

Medicamentos por classe terapêutica/Possível Mecanismo de Interação	Efeitos nos níveis do medicamento. Mudança percentual média na AUC, C_{max}, C_{min}	Recomendação em relação a coadministração com Biktarvy
Carbonato de cálcio (1200 mg dose única), Bictegravir (Quelação com cátions polivalentes)	Bictegravir (simultaneamente administrado, em jejum): AUC: ↓ 33% C _{max} : ↓ 42% Bictegravir (simultaneamente administrado com alimento): AUC: ↔ C _{max} : ↔	Biktarvy deve ser administrado pelo menos 2 horas antes ou 2 horas depois dos suplementos contendo cálcio, ou tomado juntamente com alimentos a qualquer momento. No entanto, são recomendados ajustes posológicos específicos em pacientes grávidas (ver seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES DE USO).
Sucralfato (Quelação com cátions polivalentes)	Interação não estudada com nenhum dos componentes de Biktarvy. A coadministração pode diminuir as concentrações plasmáticas de bictegravir.	Coadministração não é recomendada.
ANTIDEPRESSIVOS		
Sertralina (50 mg dose única), Tenofovir alafenamida ⁶	Tenofovir alafenamida: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Sertralina: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Nenhuma interação é esperada com bictegravir e entricitabina	Nenhum ajuste de dose é necessário quando coadministrado.
IMUNOSSUPRESSORES		
Ciclosporina (Uso IV ou oral) (Inibição da gp-P)	Interação não estudada com nenhum dos componentes de Biktarvy. É esperado que a coadministração de ciclosporina (uso IV ou oral) aumente as concentrações plasmáticas do bictegravir e do tenofovir alafenamida.	Coadministração de ciclosporina (uso IV ou oral) não é recomendado. Se a combinação for necessária, monitoramento clínico e biológico, principalmente a função renal, é necessário.
ANTIDIABÉTICOS ORAIS		

Medicamentos por classe terapêutica/Possível Mecanismo de Interação	Efeitos nos níveis do medicamento. Mudança percentual média na AUC, C _{max} , C _{min}	Recomendação em relação a coadministração com Biktarvy
Metformina (500 mg duas vezes ao dia), Bictegravir/Entricitabina / Tenofovir alafenamida (Inibição da OCT2/MATE1)	Metformina: AUC: ↑ 39% C _{min} : ↑ 36% C _{max} : ↔	Nenhum ajuste de dose é necessário quando coadministrato em pacientes com função renal normal. Em pacientes com comprometimento renal moderado, monitoramento de perto deve ser considerado quando for iniciado a coadministração de bictegravir com metformina, devido ao risco aumentado para acidose láctica nestes pacientes. O ajuste de dose da metformina deve ser considerado se necessário.
CONTRACEPTIVOS ORAIS		
Norgestimato (0,180/0,215/0,250 mg uma vez por dia)/ Etinilestradiol (0,025 mg uma vez por dia)/, Bictegravir ¹	Norelgestromina: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Nenhum ajuste de dose é necessário quando coadministrado.
Norgestimato (0,180/0,215/0.250 mg uma vez por dia)/ Etinilestradiol (0,025 mg uma vez por dia)/ Entricitabina/Tenofovir alafenamida. ⁴	Norgestrel: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Etinilestradiol: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	
SEDATIVOS/HIPNÓTICOS		
Midazolam (2 mg, xarope oral, dose única), Bictegravir/Entricitabina/ Tenofovir alafenamida	Midazolam: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Nenhum ajuste de dose é necessário quando coadministrado.

1 Este estudo foi conduzido usando bictegravir 75 mg dose única

2 Este estudo foi conduzido usando bictegravir/entricitabina/tenofovir alafenamida 75/200/25 mg uma vez ao dia

3 Estudo conduzido com voxilaprevir 100 mg adicional para atingir as exposições desejadas de voxilaprevir em pacientes infectados pelo VHC

4 Este estudo foi conduzido usando-se entricitabina/tenofovir alafenamida 200/25 mg uma vez ao dia

5 Antiácido de força máxima contendo 80 mg de hidróxido de alumínio, 80 mg de hidróxido de magnésio e 8 mg simeticona por mL

6 Este estudo foi conduzido usando-se elvitegravir/cobicistate/entricitabina/tenofovir alafenamida 150/150/200/10 mg uma vez ao dia

Com base nos estudos de interação conduzidos com Biktarvy ou com seus componentes, nenhuma interação clinicamente significativa é esperada com: anlodipina, atorvastatina, buprenorfina, drospirenona, fanciclovir, famotidina, fluticasona, metadona, naloxona, norbuprenorfina, omeprazol ou rosuvastatina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar à temperatura ambiente (entre 15° e 30° C). Proteger da umidade.

Este medicamento tem o prazo de validade de 24 meses a partir da data de fabricação.

Guarde o medicamento em sua embalagem original e protegido da umidade. Manter o frasco bem fechado. Não usar se o selo sobre a abertura do frasco estiver violado ou ausente.

Cada frasco contém um dessecante com sílica gel que deve ser mantido no frasco para ajudar a proteger os comprimidos. O dessecante de sílica gel está contido separado em um sachê ou um recipiente e não deve ser ingerido.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas:

Os comprimidos revestidos de Biktarvy são castanho-avermelhado, em forma de cápsula, com “GSI” gravado num dos lados e “9883” no outro lado do comprimido.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O tratamento deve ser iniciado e monitorado por um médico experiente no tratamento da infecção por HIV.

- Posologia

Adultos e pacientes pediátricos com 6 anos ou mais e pesando pelo menos 25 kg: Um comprimido a ser tomado uma vez ao dia com ou sem alimentos.

- Modo de usar

Uso oral

Biktarvy pode ser administrado com ou sem alimentos (ver seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Propriedades farmacocinéticas)

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

- Esquecimento de doses

Se o paciente se esquecer de uma dose de Biktarvy dentro do período de 18 horas em que dose é habitualmente administrada, o paciente deve tomar Biktarvy logo que for possível e retomar o esquema de administração habitual. Se o paciente se esquecer de uma dose de Biktarvy e tiverem decorrido mais de 18 horas, o paciente não deve tomar a dose esquecida e continuar rotineiramente com o esquema de administração habitual.

Se o paciente vomitar dentro de 1 hora após tomar Biktarvy, deve tomar outro comprimido. Se o paciente vomitar uma hora após tomar Biktarvy, ele não precisa tomar outra dose até a próxima dose no horário normal.

- Idosos

Nenhum ajuste de dose é necessário em pacientes ≥ 65 anos. (ver seções 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA e 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Propriedades farmacocinéticas).

Insuficiência hepática

Nenhum ajuste de dose de Biktarvy é necessário em pacientes com insuficiência hepática leve (Child Pugh Classe A) ou moderada (Child Pugh Classe B). Biktarvy não foi estudado em pacientes com insuficiência hepática grave (Child Pugh Classe C), portanto Biktarvy não é recomendado para uso em pacientes com insuficiência hepática grave (ver seções 5 ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Propriedades farmacocinéticas e 9. REAÇÕES ADVERSAS - Outras Populações Especiais).

- Insuficiência renal

Nenhum ajuste de dose é necessário em pacientes com peso de ≥ 35 kg com um *clearance* de creatinina (CrCl) estimado ≥ 30 mL/min.

Nenhum ajuste de dose de Biktarvy é necessário em pacientes adultos com doença renal terminal (depuração de creatinina estimada < 15 mL/minuto) que estão recebendo hemodiálise crônica. No entanto, Biktarvy deve ser geralmente evitado e apenas utilizado nestes pacientes se os benefícios potenciais forem considerados superiores aos riscos potenciais (ver seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Propriedades farmacocinéticas e 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES). Em dias de hemodiálise, administre a dose diária de Biktarvy após a conclusão do tratamento de hemodiálise.

Biktarvy não deve ser iniciado em pacientes com depuração de creatinina ≥ 15 mL/min e < 30 mL/min, ou < 15 mL/min que não estejam fazendo hemodiálise crônica, uma vez que a segurança de Biktarvy não foi estabelecida nestas populações (ver seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Não há dados disponíveis para fazer recomendações de dose em pacientes com peso < 35 kg com insuficiência renal ou em pacientes pediátricos com menos de 18 anos com doença renal terminal.

- População pediátrica

Não há dados disponíveis para fazer recomendação de dose em pacientes pediátricos pesando menos de 25 kg e com menos de 6 anos de idade.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Experiência dos estudos clínicos

- Resumo do perfil de segurança

Em estudos clínicos de pacientes sem tratamento prévio que receberam Biktarvy, as reações adversas relatadas com mais frequência na fase duplo-cego (Semana 144) foram dor de cabeça (5%), diarreia (5%) e náusea (4%).

- Lista tabulada das reações adversas

As reações adversas na Tabela 4 são listadas pelo por sistema corpóreo e frequência. As frequências são definidas da seguinte forma: muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ até $< 1/10$) e incomum ($\geq 1/1.000$ até $< 1/100$).

Tabela 5: Lista tabulada das reações adversas¹

Frequência	Reação adversa
Doenças do sangue e do sistema linfático	
Incomum:	anemia ²
Doenças psiquiátricas	
Comum:	depressão, sonhos anormais
Incomum:	Ideação suicida, tentativa de suicídio (particularmente em pacientes com histórico preexistente de depressão ou doença psiquiátrica), ansiedade, distúrbios do sono
Doenças do sistema nervoso	
Comum:	cefaleia, tonturas
Doenças gastrointestinais	
Comum:	diarreia, náusea
Incomum:	vômito, dor abdominal, dispepsia, flatulência
Doenças hepatobiliares	
Incomum:	hiperbilirrubinemia
Doenças nos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Incomum:	angioedema ^{3,4} , rash, prurido, urticaria ⁴
Rara:	Síndrome de Stevens-Johnson ⁵
Doenças do músculo esquelético e tecidos conectivos	
Incomum:	artralgia ³
Doenças gerais e alterações no local de administração	
Comum:	fadiga

¹Com exceção de angioedema, anemia, urticária e síndrome de Stevens-Johnson (ver notas de rodapé 2-5), todas as reações adversas foram identificadas nos estudos clínicos de Biktarvy. As frequências foram derivadas da fase duplo-cega (Semana 144) dos estudos clínicos de Fase 3 de Biktarvy em pacientes sem tratamento prévio (GS-US-380-1489 e GS-US 380-1490).

²Esta reação adversa não foi observada nos estudos clínicos de produtos contendo entricitabina + tenofovir alafenamida, mas identificada a partir de estudos clínicos ou experiência pós-comercialização para entricitabina quando usada com outros antirretrovirais.

³Esta reação adversa foi identificada através da vigilância pós-comercialização para produtos contendo entricitabina.

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

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

Descrição de reações adversas selecionadas

- Parâmetros metabólicos

O peso e os níveis de lipídeos e glicose no sangue podem aumentar durante a terapia antirretroviral (ver item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

- Síndrome inflamatória de reconstituição imune

Em pacientes infectados pelo HIV com deficiência imunológica grave à data de início da terapia antirretroviral combinada, pode ocorrer uma reação inflamatória a infecções oportunistas assintomáticas ou residuais. Também foram notificadas doenças autoimunes (como a doença de Graves e hepatite autoimune); contudo, o tempo até ao início notificado é mais variável e estes acontecimentos podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento (ver item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

- Osteonecrose

Foram notificados casos de osteonecrose, particularmente em pacientes com fatores de risco identificados, doença por HIV avançada ou exposição prolongada à terapia antirretroviral combinada. A sua frequência é desconhecida (ver item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

- Alterações na creatinina sérica

Bictegravir demonstrou aumentar a creatinina sérica devido à inibição da secreção tubular de creatinina, no entanto, essas alterações não são consideradas clinicamente relevantes, uma vez que não refletem uma alteração na taxa de filtração glomerular. Aumentos na creatinina sérica ocorreram na semana 4 do tratamento e permaneceram estáveis até a semana 144. Nos estudos GS-US-380-1489 e GS-US-380-1490, a creatinina sérica mediana (Q1, Q3) aumentou em 0,11 (0,03, 0,19) mg/dL (9,7 [2,7, 16,8] µmol/L), 0,11 (0,04, 0,19) mg/dL (9,7 [3,5, 16,8] µmol/L) e 0,12 (0,06, 0,21) mg/dL (10,6 [5,3, 18,6] µmol/L) desde o início até a Semana 144 nos grupos Biktarvy, abacavir/dolutegravir/lamivudina e dolutegravir + entricitabina/tenofovir alafenamida, respectivamente. Não houve interrupções devido a reações adversas renais até a semana 144 em pacientes que receberam Biktarvy em estudos clínicos.

- Alterações na bilirrubina

Nos Estudos GS-US-380-1489 e GS-US-380-1490, os aumentos no total de bilirrubina foram observados em 17% dos pacientes virgens de tratamento que receberam Biktarvy durante 144 semanas. Os aumentos foram principalmente de Grau 1 (12%) e Grau 2 (4%) ($\geq 1,0$ até $2,5 \times$ Limite Superior do Normal [LSN]) e não foram associados com reações adversas hepáticas ou com outras anormalidades laboratoriais relacionadas com o fígado. Cinco pacientes que administraram Biktarvy tiveram aumentos de bilirrubina de grau 3 (1%) que não foram considerados relacionados ao medicamento do estudo. Não houve descontinuação devido a reações adversas hepáticas durante 144 semanas nos estudos clínicos com Biktarvy.

Outras populações especiais**Pacientes coinfectados com VHB**

Em 16 adultos coinfectados pelo HIV/VHB e que receberam Biktarvy (8 pacientes adultos HIV/VHB e virgens de tratamento no estudo GS-US-380-1490; 8 adultos HIV/VHB suprimidos no Estudo GS-US-380-1878), o perfil de segurança de Biktarvy foi similar àquele nos pacientes mono infectados pelo HIV-1 (ver seção 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA).

A descontinuação do tratamento com Biktarvy em pacientes coinfectados pelo HIV e pelo VHB pode estar associada a exacerbações agudas graves de hepatite (Ver seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Idosos

Os estudos GS-US-380-1844, GS-US-380-1878 e o estudo dedicado GS-US-380-4449 em pacientes com idade ≥ 65 anos (avaliação de 86 indivíduos infectados pelo HIV-1, com supressão virológica ≥ 65 anos) incluiu 111 pacientes com idade ≥ 65 anos que receberam Biktarvy. Nestes pacientes, não foram observadas diferenças no perfil de segurança de Biktarvy.

Pacientes com insuficiência renal

A segurança de entricitabina + tenofovir alafenamida foi avaliada em um estudo clínico aberto de braço único (GS-US-292-1825), no qual 55 pacientes infectados por HIV-1 virologicamente suprimidos com doença renal terminal (eGFR_{CRG} < 15 mL/min) em hemodiálise crônica receberam entricitabina + tenofovir alafenamida em combinação com elvitegravir + cobicistate como um comprimido de combinação de dose fixa por 96 semanas. Em uma fase de extensão do Estudo GS-US-292-1825, 10 pacientes mudaram para Biktarvy por 48 semanas. Nenhuma reação adversa adicional foi identificada em pacientes com doença

renal terminal em hemodiálise crônica neste estudo (ver seções 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Propriedades farmacocinéticas e 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Pacientes pediátricos

- População pediátrica

A segurança de Biktarvy foi avaliada em 50 adolescentes infectados pelo HIV-1 com idade entre 12 e < 18 anos e peso ≥ 35 kg até a Semana 96 (fase principal de 48 semanas e fase de extensão de 48 semanas) e em 50 crianças com idade entre 6 e < 12 anos e pesando ≥ 25 kg até a semana 96 (fase principal de 48 semanas e fase de extensão de 48 semanas). Neste estudo, não foram observadas novas reações adversas em indivíduos pediátricos com idade igual ou superior a 6 anos vivendo com HIV-1 em comparação com adultos vivendo com HIV-1. Dados de densidade mineral óssea não foram coletados neste estudo. Reduções na DMO da coluna e do CIMC $\geq 4\%$ foram relatadas em pacientes pediátricos recebendo outros produtos contendo tenofovir alafenamida por 48 semanas (ver seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Se ocorrer superdose, o paciente deve ser monitorado para verificar evidência de toxicidade (ver item “9. REAÇÕES ADVERSAS”). O tratamento de uma superdosagem com Biktarvy consiste em medidas gerais de suporte incluindo monitoramento dos sinais vitais, assim como, a observação do estado clínico do paciente.

Não há antídoto específico para Biktarvy. Como bictegravir tem uma alta ligação com proteínas plasmáticas, é improvável que ele seja removido por hemodiálise ou diálise peritoneal. A entricitabina pode ser removida por hemodiálise, a qual remove aproximadamente 30% da dose de entricitabina, durante um período de diálise de 3 horas, iniciada 1,5 horas após a administração da dose de entricitabina. O tenofovir é removido de forma eficaz por hemodiálise com um coeficiente de extração de aproximadamente 54%. Desconhece-se se a entricitabina ou o tenofovir podem ser eliminados por diálise peritoneal.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0929.0008

SAC 0800 7710744

sac@gilead.com

Produzido por:

Gilead Sciences Ireland UC, Cork, Irlanda

ou

Rottendorf Pharma GmbH, Ennigerloh, Alemanha

Importado e Registrado por:

Gilead Sciences Farmacêutica do Brasil Ltda

Av. Dr. Chucri Zaidan, 1240, Vila São Francisco

São Paulo, SP

CNPJ 15.670.288/0001-89

BIKTARVY®

Gilead Sciences Farmacêutica do Brasil Ltda.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO.

OU

USO SOB PRESCRIÇÃO – VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 18/11/2024.



BR-NOV24-CCDSv10

Histórico de Alterações da Bula - BIKTARVY®

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados da alteração de bula		
Data do expediente	No do expediente	Assunto	Data do expediente	No. Do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
21/11/2024	N/A	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	22/09/2023	1009209/23-9	11119 - RDC 73/2016 - NOVO - Ampliação de uso	18/11/2024	3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	50 MG + 200 MG + 25 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPC X 30
10/01/2024	0032919/24-7	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	10/01/2024	0032919/24-7	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	10/01/2024	2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS DIZERES LEGAIS	VP/VPS	50 MG + 200 MG + 25 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPC X 30
05/07/2023	0691166/23-4	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	25/05/2023	0533459/23-4 e 0533457/23-8	11023 -RDC 73/2016 -NOVO - Inclusão de local de fabricação de medicamento deliberação convencional e 11017 -RDC 73/2016 -NOVO - Inclusão de local de embalagem primária do medicamento	25/05/2023	2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VP/VPS	50 MG + 200 MG + 25 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPC X 30

11/12/2020	4391843/20-3	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	11/12/2020	NA	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	11/12/2020	9.REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VP/VPS	50 MG + 200 MG + 25 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPC X 30
10/12/2020	4372023/20-4	10458 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	18/01/2019	0055959/19-8	11306 - MEDICAMENTO NOVO - Registro de Medicamento Novo	25/11/2019	NA	VP/VPS	50 MG + 200 MG + 25 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPC X 30