

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

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

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

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

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Biktarvy é indicado para o tratamento de adultos infetados com o vírus da imunodeficiência humana do tipo 1 (VIH-1) sem evidência atual ou passada de resistência viral à classe dos inibidores da integrase, à emtricitabina ou ao tenofovir (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

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

Posologia

Um comprimido tomado uma vez por dia.

Doses esquecidas

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

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

Idosos

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

Compromisso renal

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

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

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

Compromisso hepático

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

População pediátrica

A segurança e eficácia de Biktarvy em crianças com menos de 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Via oral

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

Os comprimidos revestidos por película não devem ser mastigados, esmagados ou divididos.

4.3 Contraindicações

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

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Embora uma supressão virológica efetiva com terapêutica antirretrovírica tenha provado reduzir substancialmente o risco de transmissão sexual, não pode ser excluída a existência de um risco residual. Devem ser tomadas precauções para prevenir a transmissão de acordo com as orientações nacionais.

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

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

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

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

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

Doença hepática

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

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

Peso e parâmetros metabólicos

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

Disfunção mitocondrial após exposição *in utero*

Os análogos dos nucleosídeos e nucleótidos podem, num grau variável, ter um impacto na função mitocondrial, o qual é mais pronunciado com a estavudina, didanosina e zidovudina. Existem notificações de disfunção mitocondrial em lactentes VIH negativos, expostos *in utero* e/ou após o nascimento a análogos dos nucleosídeos; estas estavam relacionadas predominantemente com regimes contendo zidovudina. As principais reações adversas notificadas são afeções hematológicas (anemia, neutropenia) e perturbações metabólicas (hiperlactatemia, hiperlipasemia). Estes acontecimentos foram com frequência transitórios. Foram notificadas raramente afeções neurológicas de início tardio (hipertonia, convulsões, comportamento anormal). Desconhece-se presentemente se estas afeções neurológicas são transitórias ou permanentes. Estes resultados devem ser tidos em consideração em qualquer criança exposta *in utero* a análogos dos nucleosídeos e nucleótidos que apresentem sinais clínicos graves de etiologia desconhecida, especialmente sinais neurológicos. Estes resultados não afetam as recomendações nacionais atuais sobre a utilização da terapêutica antirretrovírica em mulheres grávidas para prevenção da transmissão vertical do VIH.

Síndrome de Reativação Imunológica

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

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

Infeções oportunistas

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

Osteonecrose

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

Nefrotoxicidade

Não se pode excluir um risco potencial de nefrotoxicidade resultante da exposição crónica a níveis baixos de tenofovir devido à administração de tenofovir alafenamida (ver secção 5.3).

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

Doentes com doença renal terminal sujeitos a hemodiálise crónica

De uma forma geral, Biktarvy deve ser evitado, mas pode ser utilizado em adultos com doença renal terminal (ClCr estimada < 15 ml/min) sujeitos a hemodiálise crónica, se os potenciais benefícios superarem os potenciais riscos (ver secção 4.2). Num estudo de emtricitabina + tenofovir alafenamida em associação com elvitegravir + cobicistate na forma de comprimido de associação de dose fixa (E/C/F/TAF) em adultos infetados pelo VIH-1 com doença renal terminal (ClCr estimada < 15 ml/min) sujeitos a hemodiálise crónica, a eficácia manteve-se durante 96 semanas, mas a exposição à emtricitabina foi significativamente mais elevada do que em doentes com função renal normal. A eficácia também se manteve na fase de extensão do estudo, na qual 10 doentes mudaram para Biktarvy durante 48 semanas. Embora não tenham sido identificadas reações adversas adicionais, as implicações do aumento da exposição à emtricitabina permanecem desconhecidas (ver secções 4.8 e 5.2).

Coadministração com outros medicamentos

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

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

Biktarvy não deve ser coadministrado com outros medicamentos antirretrovíricos.

Excipientes

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

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

Bictegravir

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

O bictegravir é um substrato da gp-P e da BCRP. A relevância clínica desta característica não está estabelecida. Por conseguinte, recomenda-se precaução quando bictegravir é associado com medicamentos conhecidos por inibirem a gp-P e/ou a BCRP (p. ex., macrólidos, ciclosporina, verapamilo, dronedarona, glecaprevir/pibrentasvir) (ver também a tabela a seguir).

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

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

Emtricitabina

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

Tenofovir alafenamida

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

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

Outras interações

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

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

Medicamento por áreas terapêuticas/possível mecanismo de interação	Efeitos sobre os níveis dos medicamentos. Alteração média em percentagem das AUC, C_{max}, C_{min}	Recomendação respeitante à coadministração com Biktarvy
<i>MEDICAMENTOS À BASE DE PLANTAS</i>		
Hipericão (<i>Hypericum perforatum</i>) (Indução de CYP3A, UGT1A1 e gp-P)	Interação não estudada com nenhum dos componentes de Biktarvy. A coadministração pode reduzir as concentrações plasmáticas do bictegravir e do tenofovir alafenamida.	A coadministração com hipericão é contraindicada, devido ao efeito do hipericão no componente bictegravir de Biktarvy.
<i>ANTI-INFECIOSOS</i>		
Antimicobacterianos		
Rifampicina (600 mg uma vez por dia), Bictegravir ¹ (Indução de CYP3A, UGT1A1 e gp-P)	Bictegravir: AUC: ↓ 75% C _{max} : ↓ 28% Interação não estudada com o tenofovir alafenamida. A coadministração de rifampicina pode diminuir as concentrações plasmáticas do tenofovir alafenamida.	A coadministração é contraindicada devido ao efeito da rifampicina no componente bictegravir de Biktarvy.
Rifabutina (300 mg uma vez por dia), Bictegravir ¹ (Indução de CYP3A e gp-P)	Bictegravir: AUC: ↓ 38% C _{min} : ↓ 56% C _{max} : ↓ 20% Interação não estudada com tenofovir alafenamida. A coadministração de rifabutina pode diminuir as concentrações plasmáticas do tenofovir alafenamida.	A coadministração não é recomendada devido à diminuição esperada do tenofovir alafenamida.
Rifapentina (Indução de CYP3A e gp-P)	Interação não estudada com nenhum dos componentes de Biktarvy. A coadministração de rifapentina pode diminuir as concentrações plasmáticas do bictegravir e do tenofovir alafenamida.	A coadministração não é recomendada.

Medicamento por áreas terapêuticas/possível mecanismo de interação	Efeitos sobre os níveis dos medicamentos. Alteração média em percentagem das AUC, C _{max} , C _{min}	Recomendação respeitante à coadministração com Biktarvy
Agentes antivirais contra o VIH-1		
Atazanavir (300 mg uma vez por dia), Cobicistate (150 mg uma vez por dia), Bicitegravir ¹ (Inibição de CYP3A, UGT1A1 e gp-P/BCRP)	Bicitegravir: AUC: ↑ 306% C _{max} : ↔	A coadministração não é recomendada.
Atazanavir (400 mg uma vez por dia), Bicitegravir ¹ (Inibição de CYP3A e UGT1A1)	Bicitegravir: AUC: ↑ 315% C _{max} : ↔	
Agentes antivirais contra o vírus da hepatite C		
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg uma vez por dia), Bicitegravir/Emtricitabina/Tenofovir alafenamida ²	<p>Bicitegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Tenofovir alafenamida: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Metabolito do sofosbuvir GS-331007: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p>	Não é necessário ajuste posológico com a coadministração.

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

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

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

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

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

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

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

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

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

Amamentação

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

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

Para evitar a transmissão do VIH ao lactente, recomenda-se que as mulheres infetadas pelo VIH não amamentem, em qualquer circunstância.

Fertilidade

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os doentes devem ser informados que foram descritas tonturas durante o tratamento com os componentes de Biktarvy (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A avaliação das reações adversas baseia-se em dados da segurança de todos os estudos de Fase 2 e 3 com Biktarvy e da experiência pós-comercialização. As reações adversas notificadas mais frequentemente nos estudos clínicos em doentes sem experiência terapêutica prévia que tomaram Biktarvy na fase em dupla ocultação (semana 144) foram cefaleias (5%), diarreia (5%) e náuseas (4%).

Resumo tabelado das reações adversas

As reações adversas da Tabela 2 estão indicadas por classes de sistemas de órgãos e frequência. As frequências são definidas conforme se segue: frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) e raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$).

Tabela 2: Lista tabelada das reações adversas¹

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

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

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

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

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

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

Descrição de reações adversas selecionadas

Parâmetros metabólicos

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

Síndrome de Reativação Imunológica

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

Osteonecrose

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

Alterações na creatinina sérica

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

Alterações na bilirrubina

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

Outras populações especiais

Doentes coinfectados com hepatite B

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

Idosos

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

Doentes com compromisso renal

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

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V**.

4.9 Sobredosagem

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

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

Mecanismo de ação e efeitos farmacodinâmicos

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

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

O tenofovir alafenamida é um inibidor nucleotídeo da transcriptase reversa (INtTR) e um pró-fármaco fosfonamidato do tenofovir (análogo da 2'-desoxiadenosina monofosfato). O tenofovir alafenamida é permeável nas células e, devido a um aumento da estabilidade plasmática e ativação intracelular através de hidrólise pela cathepsina A, o tenofovir alafenamida é mais eficaz do que o tenofovir disoproxil em concentrar o tenofovir nas células mononucleares do sangue periférico (CsMSP)

(incluindo os linfócitos e outras células alvo do VIH) e nos macrófagos. O tenofovir intracelular é subsequentemente fosforilado dando origem ao metabolito farmacologicamente ativo tenofovir difosfato. O tenofovir difosfato inibe a replicação do VIH por incorporação no ADN viral através da TR do VIH, o que resulta na terminação da cadeia de ADN. O tenofovir possui atividade contra o VIH-1, o VIH-2 e o VHB.

Atividade antiviral *in vitro*

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

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

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

Resistência

In vitro

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

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

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

In vivo

Em doentes sem experiência terapêutica prévia (estudos GS-US-380-1489 e GS-US-380-1490), até à semana 144 da fase em dupla ocultação ou às 96 semanas da fase de extensão em regime aberto, nenhum doente a receber Biktarvy, com ARN VIH-1 ≥ 200 cópias/ml aquando da confirmação da falência virológica ou na altura da descontinuação precoce do medicamento do estudo, apresentou VIH-1 com resistência genotípica ou fenotípica emergente do tratamento ao bictegravir, à

emtricitabina ou ao tenofovir alafenamida na população de análise da resistência final (n = 11 com dados). No momento da entrada no estudo, um doente sem experiência terapêutica prévia tinha mutações preexistentes associadas a resistência a ITI (Q148H e G140S) e ARN VIH-1 < 50 cópias/ml da semana 4 à semana 144. Além disso, 6 doentes tinham a mutação preexistente associada a resistência a ITI T97A. Todos os doentes tinham ARN VIH-1 < 50 cópias/ml na semana 144 ou na última visita.

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

Resistência cruzada

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

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

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

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

Dados clínicos

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

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

Doentes com infeção pelo VIH-1 sem experiência terapêutica prévia

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

B/F/TAF (n = 320) ou dolutegravir + emtricitabina/tenofovir alafenamida (50+200/25 mg) (n = 325) uma vez por dia.

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

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

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

	Semana 48			Semana 144		
	B/F/TAF (n = 634) ^c	ABC/DTG/ 3TC (n = 315) ^d	DTG + F/TAF (n = 325) ^e	B/F/TAF (n = 634) ^c	ABC/DTG/ 3TC (n = 315) ^d	DTG + F/TAF (n = 325) ^e
ARN VIH-1 < 50 cópias/ml	91%	93%	93%	82%	84%	84%
Diferença entre tratamentos (IC 95%) B/F/TAF vs. Comparador	-	-2,1% (-5,9% a 1,6%)	-1,9% (-5,6% a 1,8%)	-	-2,7% (-7,8% a 2,4%)	-1,9% (-7,0% a 3,1%)
ARN VIH-1 ≥ 50 cópias/ml^f	3%	3%	1%	3%	3%	3%
Sem dados virológicos na janela da semana 48 ou 144	6%	4%	6%	16%	13%	13%
Medicamento do estudo descontinuado devido a um AA ou morte ^g	<1%	1%	1%	2%	2%	3%
Medicamento do estudo descontinuado devido a outras razões e último ARN VIH-1 disponível < 50 cópias/ml ^h	4%	3%	4%	13%	11%	9%
Falta de dados durante a janela embora em tratamento com o medicamento do estudo	2%	<1%	1%	1%	<1%	1%

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

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

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

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

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

d Estudo GS-US-380-1489.

e Estudo GS-US-380-1490.

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

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

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

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

Nos estudos GS-US-380-1489 e GS-US-380-1490, o aumento médio na contagem de células CD4+ desde o início do estudo até à semana 144 foi de 288, 317 e 289 células/mm³ nos grupos agrupados de B/F/TAF, abacavir/dolutegravir/lamivudina e dolutegravir + emtricitabina/tenofovir alafenamida, respetivamente.

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

Doentes com infeção pelo VIH-1 com supressão virológica

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

25 células/mm³ nos doentes que mudaram para B/F/TAF e de 0 células/mm³ nos doentes que permaneceram no seu regime inicial.

Doentes coinfectados pelo VIH e VHB

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

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

População pediátrica

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

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

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

Após a administração oral de B/F/TAF com ou sem alimentos em adultos infetados pelo VIH-1, os parâmetros farmacocinéticos médios (CV%) de doses múltiplas de bictegravir foram: $C_{max} = 6,15 \mu\text{g/ml}$ (22,9%), $AUC_{tau} = 102 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (26,9%) e $C_{vale} = 2,61 \mu\text{g/ml}$ (35,2%).

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

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

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

Após a administração oral de B/F/TAF com ou sem alimentos em adultos infetados pelo VIH-1, os parâmetros farmacocinéticos médios (CV%) de doses múltiplas de tenofovir alafenamida foram: $C_{max} = 0,121 \mu\text{g/ml}$ (15,4%) e $AUC_{tau} = 0,142 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (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 emtricitabina às proteínas plasmáticas humanas foi < 4% e independente da concentração dentro do intervalo 0,02 -200 $\mu\text{g/ml}$. Na concentração plasmática máxima, a razão das concentrações médias do fármaco entre plasma e sangue foi de ~1,0 e a razão das concentrações médias do fármaco entre sémen e plasma foi de ~4,0.

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

Biotransformação

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

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

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

Eliminação

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

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

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

Linearidade

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

Outras populações especiais

Compromisso renal:

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

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

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

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

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

Compromisso hepático

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

Idade, sexo e raça

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

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

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

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

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

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

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

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Celulose microcristalina

Croscarmelose sódica

Estearato de magnésio

Película de revestimento

Álcool polivinílico

Dióxido de titânio (E171)

Macrogol

Talco

Óxido de ferro vermelho (E172)

Óxido de ferro preto (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

Frasco

3 anos

Blister

2 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Frasco

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

Blister

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

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Estão disponíveis as seguintes apresentações:

Frasco de polietileno de alta densidade (PEAD) branco com uma cápsula de fecho de polipropileno de rosca contínua, resistente à abertura por crianças, revestido com um revestimento de folha de alumínio com ativação por indução, contendo 30 comprimidos revestidos por película. Cada frasco contém excicante de sílica gel e um tampão de poliéster.

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

Embalagens de blister com película de cloreto de polivinilo/polietileno/policlorotrifluoroetileno (PVC/PE/PCTFE), seladas com cobertura de folha de alumínio e contendo um excicante de peneira molecular dentro de cada cavidade do blister.

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

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

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

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

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

Data da primeira autorização: 21 junho 2018

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios periódicos de segurança (RPS)

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de gestão do risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

ROTULAGEM DO FRASCO E DA EMBALAGEM

1. NOME DO MEDICAMENTO

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg comprimidos revestidos por película bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

30 comprimidos revestidos por película

90 (3 frascos de 30) comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade. **Manter o frasco bem fechado.**

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

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

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Biktarvy [Apenas no acondicionamento secundário]

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído. [Apenas no acondicionamento secundário]

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC {número}
SN {número}
NN {número}
[Apenas no acondicionamento secundário]

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM UNITÁRIA DE BLISTERS****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg comprimidos revestidos por película
bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

30 comprimidos revestidos por película (comprimidos)

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

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

EU/1/18/1289/003 30 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Biktarvy [Apenas no acondicionamento secundário]

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC {número}
SN {número}
NN {número}

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM MÚLTIPLA DE BLISTERS (INCLUINDO “BLUE BOX”)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg comprimidos revestidos por película
bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Embalagem múltipla: 90 (3 embalagens de blisters de 30) comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

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

EU/1/18/1289/004 90 (3 embalagens de blisters de 30) comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Biktarvy [Apenas no acondicionamento secundário]

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC {número}
SN {número}
NN {número}

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM INTERMÉDIA DA EMBALAGEM MÚLTIPLA DE BLISTERS (SEM “BLUE BOX”)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg comprimidos revestidos por película
bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

30 comprimidos revestidos por película (comprimidos). Componente de uma embalagem múltipla.
Não destinado a ser vendido separadamente.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

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

EU/1/18/1289/004 90 (3 embalagens de blisters de 30) comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Biktarvy [Apenas no acondicionamento secundário]

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER (blister de 7 comprimidos)

1. NOME DO MEDICAMENTO

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

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Gilead Sciences Ireland UC

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

Via oral

Seg.
Ter.
Qua.
Qui.
Sex.
Sáb.
Dom.

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER (blister de 2 comprimidos)

1. NOME DO MEDICAMENTO

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

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Gilead Sciences Ireland UC

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

Via oral

Dia Espaço em branco sublinhado incluído.
Dia Espaço em branco sublinhado incluído.

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg comprimidos revestidos por película bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Biktarvy e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Biktarvy
3. Como tomar Biktarvy
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Biktarvy
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Biktarvy e para que é utilizado

Biktarvy contém três substâncias ativas:

- **bictegravir**, um tipo de medicamento antirretrovírico conhecido como inibidor da transferência de cadeia da integrase (ITI)
- **emtricitabina**, um tipo de medicamento antirretrovírico conhecido como inibidor nucleósido da transcriptase reversa (INTR)
- **tenofovir alafenamida**, um tipo de medicamento antirretrovírico conhecido como inibidor nucleotídeo da transcriptase reversa (INtTR)

Biktarvy é um comprimido único para o tratamento da infeção pelo vírus da imunodeficiência humana 1 (VIH-1) em adultos.

Biktarvy diminui a quantidade de VIH no seu corpo. Isto irá melhorar o seu sistema imunológico e diminuir o risco de desenvolvimento de doenças ligadas à infeção pelo VIH.

2. O que precisa de saber antes de tomar Biktarvy

Não tome Biktarvy

- **Se tem alergia ao bictegravir, emtricitabina, tenofovir alafenamida** ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- **Se estiver atualmente a tomar algum dos seguintes medicamentos:**
 - **rifampicina** utilizada para tratar algumas infeções causadas por bactérias, como a tuberculose

- **hipericão** (*Hypericum perforatum*), um produto à base de plantas para tratar a depressão e ansiedade ou produtos que o contenham.

→ Se qualquer uma destas situações se aplicar a si, **não tome Biktarvy e informe imediatamente o seu médico.**

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de tomar Biktarvy:

- **Se tem problemas do fígado ou antecedentes de doença do fígado, incluindo hepatite.** Os doentes com doença do fígado, incluindo hepatite B ou C crónica, que estejam a ser tratados com antirretrovíricos, apresentam um risco superior de complicações ao nível do fígado graves e potencialmente fatais. Se tem infeção pelo vírus da hepatite B, o seu médico irá considerar cuidadosamente o melhor regime de tratamento para si.
- **Se tem infeção pelo vírus da hepatite B.** Os problemas do fígado podem piorar depois de parar de tomar Biktarvy.
→ Não pare de tomar Biktarvy se tiver hepatite B. Fale primeiro com o seu médico. Para obter mais informação, consulte a secção 3, *Não pare de tomar Biktarvy.*
- **Se teve doença renal ou se as análises revelaram problemas nos seus rins.** O seu médico pode pedir-lhe para efetuar análises ao sangue para monitorizar o funcionamento dos seus rins no início e durante o tratamento com Biktarvy.

Enquanto estiver a tomar Biktarvy

Assim que começar a tomar Biktarvy, fique atento a:

- **Sinais de inflamação ou infeção**
 - **Dores nas articulações, rigidez ou problemas nos ossos**
- **Se observar quaisquer destes sintomas, informe o seu médico imediatamente.** Para obter mais informação, consulte a secção 4, *Efeitos indesejáveis possíveis.*

Embora não tenham sido observados problemas nos rins com Biktarvy, existe a possibilidade de vir a ter problemas nos rins se tomar Biktarvy durante um longo período de tempo (ver *Advertências e precauções*).

Poderá continuar a transmitir o VIH enquanto toma este medicamento, apesar do risco ser menor com uma terapêutica antirretrovírica eficaz. Converse com o seu médico sobre as precauções necessárias para evitar que infete outras pessoas. Este medicamento não é uma cura para a infeção pelo VIH. Enquanto tomar Biktarvy pode desenvolver na mesma infeções ou outras doenças associadas com a infeção pelo VIH.

Crianças e adolescentes

Não dê este medicamento a crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade. A utilização de Biktarvy em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade ainda não foi estudada.

Outros medicamentos e Biktarvy

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Biktarvy pode interferir com outros medicamentos. Como resultado, as quantidades de Biktarvy ou dos outros medicamentos no seu sangue podem alterar-se. Isto pode fazer com que os seus medicamentos parem de funcionar corretamente ou piorar quaisquer efeitos

indesejáveis. Em alguns casos, o seu médico pode precisar de ajustar a sua dose ou verificar os níveis dos medicamentos no seu sangue.

Medicamentos que nunca podem ser tomados com Biktarvy:

- **rifampicina** utilizada para tratar algumas infeções causadas por bactérias, como a tuberculose
- **hipericão** (*Hypericum perforatum*), um produto à base de plantas para tratar a depressão e ansiedade ou produtos que o contenham.

→ Se estiver a tomar qualquer um destes medicamentos, **não tome Biktarvy e informe o seu médico imediatamente.**

Fale com o seu médico se estiver a tomar:

- **medicamentos utilizados para tratar o VIH e/ou a hepatite B** que contenham:
 - adefovir dipivoxil, atazanavir, bictegravir, emtricitabina, lamivudina, tenofovir alafenamida ou tenofovir disoproxil
- **antibióticos utilizados para tratar infeções causadas por bactérias** contendo:
 - azitromicina, claritromicina, rifabutina ou rifapentina
- **anticonvulsivantes** utilizados para tratar a epilepsia, contendo:
 - carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital ou fenitoína
- **imunossuppressores** utilizados para controlar a resposta imunitária do seu corpo após um transplante, contendo ciclosporina
- **medicamentos para as úlceras do aparelho digestivo** contendo sucralfato

→ **Informe o seu médico se estiver a tomar qualquer um destes medicamentos.** Não pare o seu tratamento sem contactar o seu médico.

Consulte um médico ou farmacêutico se estiver a tomar:

- **antiácidos** para tratar úlceras do estômago, azia ou refluxo ácido, contendo alumínio e/ou hidróxido de magnésio
- **suplementos minerais** ou **vitaminas** contendo magnésio ou ferro

→ **Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Biktarvy** se estiver a tomar algum destes medicamentos.

Antiácidos e suplementos de magnésio: terá de tomar Biktarvy, pelo menos, 2 horas **antes** de tomar antiácidos ou suplementos contendo alumínio e/ou magnésio. Ou pode tomar Biktarvy com alimentos, pelo menos, 2 horas **depois**.

Suplementos de ferro: terá de tomar Biktarvy, pelo menos, 2 horas **antes** de tomar suplementos de ferro ou pode tomá-los juntamente com alimentos.

Gravidez e amamentação

- Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.
- Se engravidar, informe imediatamente o seu médico e pergunte quais são os potenciais benefícios e riscos da sua terapêutica antirretroviral para si e para o bebé.

Se tomou Biktarvy durante a gravidez, o seu médico pode pedir-lhe para efetuar análises ao sangue e outros testes de diagnóstico regulares para verificar o desenvolvimento da sua criança. Nas crianças cujas mães tomaram inibidores nucleósidos da transcriptase reversa (INTR) durante a gravidez, o benefício da menor possibilidade de infeção pelo VIH é superior ao risco de sofrerem efeitos indesejáveis.

Não amamente durante o tratamento com Biktarvy. Isto deve-se ao facto de algumas das substâncias ativas deste medicamento serem excretadas no leite humano. Recomenda-se que não

amamente para evitar a transmissão do vírus ao bebé através do leite. Se quiser mesmo amamentar, fale primeiro com o seu médico.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Biktarvy pode causar tonturas. Se sentir tonturas enquanto estiver a tomar Biktarvy, não conduza e não utilize quaisquer ferramentas ou máquinas.

Biktarvy contém sódio

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

3. Como tomar Biktarvy

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose recomendada é:

Adultos: um comprimido por dia com ou sem alimentos

Não mastigue, esmague ou divida o comprimido.

A embalagem de blister de 30 dias de Biktarvy contém quatro fitas blister de 7 comprimidos e uma fita blister de 2 comprimidos. Para ajudar a manter o registo da sua medicação ao longo dos 30 dias, as fitas blister de 7 comprimidos têm os dias da semana impressos e pode anotar os dias da semana adequados na fita blister de 2 comprimidos.

A embalagem múltipla de 90 dias contém um conjunto de três embalagens de 30 dias.

→ Consulte um médico ou farmacêutico se estiver a tomar:

- **antiácidos** para tratar úlceras do estômago, azia ou refluxo ácido, contendo alumínio e/ou hidróxido de magnésio
- **suplementos minerais** ou **vitaminas** contendo magnésio ou ferro

→ Consulte a secção 2 para obter mais informação sobre como tomar estes medicamentos com Biktarvy.

Se estiver a fazer diálise, tome a sua dose diária de Biktarvy após terminar a diálise.

Se tomar mais Biktarvy do que deveria

Se tomar mais do que a dose recomendada de Biktarvy pode ter um maior risco de efeitos indesejáveis com este medicamento (ver secção 4, *Efeitos indesejáveis possíveis*).

Entre imediatamente em contacto com o seu médico ou aconselhe-se junto do serviço de urgência mais próximo. Mantenha ou leve o frasco ou embalagem de comprimidos consigo para que facilmente possa descrever o que tomou.

Caso se tenha esquecido de tomar Biktarvy

É importante que não falhe nenhuma dose de Biktarvy.

Caso se tenha esquecido de tomar uma dose:

- **Caso se aperceba no período de 18 horas** após a hora em que habitualmente toma Biktarvy, deve necessariamente tomar o comprimido o mais rapidamente possível. Depois tome a sua dose seguinte como é habitual.
- **Caso se aperceba 18 horas ou mais** após a hora em que habitualmente toma Biktarvy, não tome a dose que falhou. Espere e tome a dose seguinte à hora habitual.

Se vomitar em menos de 1 hora após a toma de Biktarvy, tome outro comprimido. Se vomitar mais de 1 hora após a toma de Biktarvy, não necessita de tomar outro comprimido até ao seu próximo comprimido de acordo com o esquema habitual.

Não pare de tomar Biktarvy

Não pare de tomar Biktarvy sem falar com o seu médico. A interrupção do tratamento com Biktarvy pode afetar gravemente a sua resposta a um tratamento futuro. Se o tratamento com Biktarvy for interrompido por qualquer razão, fale com o seu médico antes de voltar a tomar os comprimidos de Biktarvy.

Quando a quantidade de Biktarvy começar a escassear, obtenha mais junto do seu médico ou farmacêutico. É muito importante que o faça porque a quantidade de vírus pode começar a aumentar se o medicamento for interrompido, mesmo por um curto período de tempo. A doença pode então tornar-se mais difícil de tratar.

Se tiver infeção por VIH e hepatite B, é particularmente importante não parar o tratamento com Biktarvy sem previamente consultar o seu médico. Pode necessitar de análises ao sangue durante vários meses após interrupção do tratamento. Em alguns doentes com doença hepática (do fígado) avançada ou cirrose, a interrupção do tratamento não é recomendada, uma vez que pode levar a um agravamento da sua hepatite, que pode ser potencialmente fatal.

→ **Informe imediatamente o seu médico** se surgirem quaisquer sintomas novos ou pouco habituais após parar o tratamento, particularmente sintomas que associaria à sua hepatite B.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos indesejáveis possíveis: informe o seu médico imediatamente

- **Quaisquer sinais de inflamação ou infeção.** Em alguns doentes com infeção pelo VIH avançada (SIDA) e antecedentes de infeções oportunistas (infeções que ocorrem em pessoas com um sistema imunológico fraco), podem ocorrer sinais e sintomas de inflamação de infeções prévias logo após iniciar o tratamento contra o VIH. Pensa-se que estes sintomas são devidos a uma melhoria na resposta imunológica do corpo, permitindo que o corpo lute contra infeções que podem estar presentes sem sintomas óbvios.
- **Doenças autoimunes**, quando o sistema imunitário ataca os tecidos saudáveis do corpo, após começar a tomar medicamentos para a sua infeção pelo VIH. As doenças autoimunes podem ocorrer muitos meses depois do início do tratamento. Esteja atento a quaisquer sintomas de infeção ou outros sintomas, como:
 - fraqueza muscular
 - fraqueza que começa nas mãos e nos pés e que progride para o tronco

- palpitações, tremores ou hiperatividade

→ Se observar estes ou quaisquer outros sintomas de inflamação ou infecção, informe o seu médico imediatamente.

Efeitos indesejáveis frequentes

(podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- depressão
- sonhos anormais
- dores de cabeça
- tonturas
- diarreia
- sentir-se enjoado (*náuseas*)
- cansaço (*fadiga*)

Efeitos indesejáveis pouco frequentes

(podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)

- anemia
- vômitos
- dor de estômago
- problemas digestivos que podem resultar em desconforto após as refeições (*dispepsia*)
- gases (*flatulência*)
- inchaço da face, lábios, língua ou garganta (*angioedema*)
- comichão (*prurido*)
- erupção na pele
- urticária
- dor nas articulações (*artralgia*)
- pensamentos suicidas e tentativa de suicídio (particularmente em doentes que tiveram depressão ou problemas de saúde mental anteriormente)
- ansiedade
- perturbações do sono

As análises ao sangue também poderão revelar:

- níveis mais elevados de substâncias chamadas bilirrubina e/ou creatinina sérica no sangue

Efeitos indesejáveis raros

(podem afetar até 1 em cada 1000 pessoas)

- síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), uma doença grave potencialmente fatal que normalmente começa com sintomas gripais. Alguns dias mais tarde, aparecem outros sintomas, incluindo:
 - Pele dolorosa vermelha ou roxa que parece queimada e descamada
 - Bolhas na pele, boca, nariz e genitais
 - Olhos vermelhos, dolorosos e lacrimejantes

→ Se tiver algum destes sintomas, pare de imediato o seu medicamento e informe logo o seu médico.

→ Se qualquer um dos efeitos indesejáveis se agravar informe o seu médico.

Outros efeitos que podem ser observados durante o tratamento do VIH

A frequência dos efeitos indesejáveis seguintes é desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

- **Problemas nos ossos.** Alguns doentes tratados com associações de medicamentos antirretrovíricos tais como Biktarvy podem desenvolver uma doença óssea chamada *osteonecrose* (morte do tecido ósseo causada pela perda da irrigação de sangue no osso). Tomar este tipo de medicamentos durante um período prolongado, tomar corticosteroides, consumir bebidas alcoólicas, ter um sistema imunológico muito fraco e ter excesso de peso, podem ser alguns dos muitos fatores de risco para o desenvolvimento desta doença. Sinais de osteonecrose são:
 - rigidez das articulações
 - dores nas articulações (especialmente na anca, joelho e ombro)
 - dificuldade em se movimentar

→ Se observar qualquer um destes sintomas, informe o seu médico.

Durante a terapêutica para o VIH pode haver um aumento do peso e dos níveis de lípidos e glucose no sangue. Isto está em parte associado a uma recuperação da saúde e do estilo de vida e, no caso dos lípidos no sangue, por vezes aos próprios medicamentos para o VIH. O seu médico irá realizar testes para determinar estas alterações.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Biktarvy

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no frasco ou fita blister, após {VAL}. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Frasco

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

Blister

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

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Biktarvy

As substâncias ativas são o bictegravir, a emtricitabina e o tenofovir alafenamida. Cada comprimido de Biktarvy contém bictegravir sódico equivalente a 50 mg de bictegravir, 200 mg de emtricitabina e tenofovir alafenamida fumarato equivalente a 25 mg de tenofovir alafenamida.

Os outros componentes são

Núcleo do comprimido

Celulose microcristalina, croscarmelose sódica, estearato de magnésio.

Película de revestimento

Álcool polivinílico, dióxido de titânio (E171), macrogol, talco, óxido de ferro vermelho (E172), óxido de ferro preto (E172).

Qual o aspeto de Biktarvy e conteúdo da embalagem

Biktarvy comprimidos revestidos por película são comprimidos revestidos por película castanho-arroxeados, em forma de cápsula, com “GSI” gravado num lado do comprimido e “9883” no outro lado.

Os comprimidos poderão ser fornecidos num frasco ou numa embalagem de blisters. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Frasco

Biktarvy apresenta-se em embalagens contendo 1 frasco de 30 comprimidos e em embalagens com 3 frascos, cada um dos quais contendo 30 comprimidos. Cada frasco contém um excicante de sílica gel que deve ser mantido dentro do frasco para ajudar a proteger os seus comprimidos. O excicante de sílica gel está contido numa saqueta ou recipiente separado e não deve ser engolido.

Blisters

Biktarvy também se apresenta em embalagens de blisters de 30 comprimidos e em embalagens múltiplas contendo 3 embalagens, cada uma contendo 30 comprimidos. Cada embalagem individual contém 4 x fitas blisters contendo 7 comprimidos e 1 x fita blister contendo 2 comprimidos.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

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 8998900

Eesti

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

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

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

Este folheto foi revisto pela última vez em

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