

CLAVES DEL información de prescripción

Estos puntos destacados no incluyen toda la información necesaria para utilizar BIKTARVY con seguridad y eficacia. Ver ficha técnica completa de BIKTARVY.

BIKTARVY® (bictegravir, emtricitabina, y tenofovir alafenamida) comprimidos, para uso oral
Aprobación inicial en los Estados Unidos: 2018

ADVERTENCIA: Enviar tratamiento agudo empeoramiento de la hepatitis B
Ver ficha técnica completa de advertencia en el envase completo.

exacerbaciones agudas graves de hepatitis B han sido reportados en pacientes que están coinfectados con el VIH-1 y el VHB y tienen productos discontinuados contengan emtricitabina (FTC) y / o fumarato de tenofovir disoproxil (TDF), y pueden ocurrir con la interrupción del BIKTARVY. vigilar estrechamente la función hepática en estos pacientes. Si es apropiado, la terapia anti-hepatitis

----- CAMBIOS mayor reciente -----

Indicaciones y uso (1) 06/2019

Dosis y administración, la dosis recomendada (2,2) 06/2019

Advertencias y precauciones, Síndrome de reconstitución inmune (5,3)

06/2019

-----INDICACIONES Y USO-----

BIKTARVY es una combinación de tres fármacos de bictegravir (BIC), un humano de tipo virus de la inmunodeficiencia 1 (VIH-1) inhibidor de la transferencia de la cadena de la integrasa (INSTI), y emtricitabina (FTC) y alafenamida tenofovir (TAF), ambos VIH-1 análogo de nucleósido inhibidores de transcriptasa inversa (NRTI), y se indica como un régimen completo para el tratamiento de la infección por VIH-1 en adultos y pacientes pediátricos que pesan al menos 25 kg que no tienen el historial de tratamiento antirretroviral o para reemplazar el régimen antirretroviral actual en los que son virológicamente suprimida (HIV-1 RNA menos de 50 copias por ml) en un régimen antirretroviral estable sin antecedentes de fracaso del tratamiento y no hay sustituciones conocidas asociadas con la resistencia a los componentes individuales de BIKTARVY. (1)

-----DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN-----

- Pruebas: Antes de iniciar la prueba o cuando BIKTARVY para la infección por virus de la hepatitis B. Antes o al iniciar BIKTARVY, y durante el tratamiento, evaluar la creatinina sérica, aclaramiento de creatinina estimado, glucosa en la orina, y proteína en la orina en todos los pacientes como clínicamente apropiado. En pacientes con enfermedad renal crónica, también evaluar fósforo sérico. (2,1)
- La dosis recomendada: Una tableta una vez al día con o sin alimentos en pacientes que pesan al menos 25 kg. (2,2)

- Insuficiencia renal: BIKTARVY no se recomienda en pacientes con aclaramiento de creatinina estimado por debajo de 30 ml por minuto. (2,3)
- Insuficiencia hepática: BIKTARVY no se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática grave. (2,4)

----- FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES -----

Comprimidos: 50 mg de bictegravir (equivalente a 52,5 mg de bictegravir de sodio), 200 mg de emtricitabina, y 25 mg de alafenamida tenofovir (equivalente a 28 mg de fumarato de tenofovir alafenamida). (3)

----- Contraindicaciones -----

BIKTARVY está contraindicado para ser co-administrado con:

- dofetilida. (4)
- rifampicina. (4)

-----ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES-----

- Síndrome de reconstitución inmune: Puede requerir evaluación y tratamiento. (5,3)
- Nueva aparición o empeoramiento de la insuficiencia renal: Evaluar la creatinina sérica, aclaramiento de creatinina estimado, glucosa en orina y proteína en la orina cuando se inicia BIKTARVY y durante la terapia según el criterio clínico en todos los pacientes. También evaluar fósforo en suero en pacientes con enfermedad renal crónica. (5,4)
- La acidosis láctica / hepatomegalia severa con esteatosis: interrumpir el tratamiento en pacientes que desarrollen síntomas o hallazgos de laboratorio que sugieran acidosis láctica o hepatotoxicidad pronunciada. (5,5)

-----REACCIONES ADVERSAS-----

La mayoría de las reacciones adversas comunes (incidencia mayor que o igual a 5%, todos los grados) son diarrea, náuseas y dolor de cabeza. (6,1)

Para informar REACCIONES ADVERSAS, póngase en contacto Gilead Sciences, Inc. al 1-800-GILEAD-5 o FDA al 1-800-FDA-1088 o www.fda.gov/medwatch.

-----INTERACCIONES CON LA DROGAS-----

- Debido BIKTARVY es un régimen completo, no se recomienda la administración conjunta con otros medicamentos antirretrovirales para el tratamiento de la infección por VIH-1. (7,1)
- Consulte la información de prescripción completa antes y durante el tratamiento para las interacciones de medicamentos importantes. (4, 5,2, 7, 12.3)

----- Uso en poblaciones específicas -----

- Lactancia: Las mujeres infectadas con el VIH deben ser instruidos para no dar el pecho debido a la posibilidad de transmisión del VIH. (8,2)
- Pediatría: no se recomienda para pacientes con un peso inferior a 25 kg. (8,4)

Ver 17 para obtener INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN AL PACIENTE y Aprobado por la FDA etiqueta para el paciente.

Revisado: 06/2019

Información completa: CONTENIDO * ADVERTENCIA:

Enviar tratamiento agudo empeoramiento de la hepatitis B

1 INDICACIONES Y USO

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Pruebas al inicio y durante el tratamiento con BIKTARVY
- 2.2 Dosis recomendada
- 2.3 No se recomienda en pacientes con insuficiencia renal grave
- 2.4 No se recomienda en pacientes con disfunción hepática severa

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

4 Contraindicaciones

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Severe exacerbación aguda de la hepatitis B en pacientes coinfectados con el VIH-1 y VHB
- 5.2 El riesgo de reacciones adversas o pérdida de respuesta virológica debido a las interacciones de drogas
- 5.3 Síndrome de reconstitución inmune
- 5.4 Nueva aparición o empeoramiento de insuficiencia renal:
- 5.5 La acidosis láctica / hepatomegalia severa con esteatosis

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos
- 6.2 Experiencia post-comercialización

7 INTERACCIONES CON LA DROGAS

- 7.1 Otros medicamentos antirretrovirales
- 7.2 Posibilidad de BIKTARVY afecte a otros Drugs
- 7.3 Efecto potencial de otros fármacos sobre uno o más componentes de BIKTARVY
- 7.4 Medicamentos que afectan la función renal
- 7.5 Establecido y las interacciones farmacológicas potencialmente significativo
- 7.6 Drogas sin clínicamente significativo Interacciones con BIKTARVY

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 El embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.4 uso pediátrico
- 8.5 uso geriátrico
- 8.6 Insuficiencia renal
- 8.7 Deterioro hepático

10 SOBREDOSIS

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.2 farmacodinámica
- 12.3 farmacocinética
- 12.4 Microbiología

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad
- 13.2 Toxicología y / o farmacología animal de

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

- 14.1 Descripción de Ensayos Clínicos
- 14.2 Resultados de los ensayos clínicos en pacientes VIH-1 los sujetos sin historia antirretroviral Tratamiento
- 14.3 Resultados de los ensayos clínicos en sujetos VIH-1 virológicamente suprimida que cambiaron a BIKTARVY
- 14.4 Resultados de los ensayos clínicos en VIH-1 infectados sujetos pediátricos entre las edades de 6 a menores de 18 años

16 PRESENTACIÓN / ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

* Las secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción completa no se enumeran.

Información de prescripción completa

ADVERTENCIA: Enviar tratamiento agudo empeoramiento de la hepatitis B

exacerbaciones agudas graves de hepatitis B han sido reportados en pacientes que están coinfectados con el VIH-1 y el VHB y tienen productos discontinuados contengan emtricitabina (FTC) y / o fumarato de tenofovir disoproxil (TDF), y pueden ocurrir con la interrupción del BIKTARVY.

vigilar estrechamente la función hepática, clínico y de laboratorio de seguimiento durante al menos varios meses en pacientes coinfectados por el VIH-1 y VHB y suspender BIKTARVY. Si, la terapia anti-B hepatitis apropiado puede estar justificada [ver Advertencias y precauciones (5.1)].

1 INDICACIONES Y USO

BIKTARVY se indica como un régimen completo para el tratamiento de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VIH-1), la infección en adultos y pacientes pediátricos que pesan al menos 25 kg que no tienen el historial de tratamiento antirretroviral o para reemplazar el régimen antirretroviral actual en los que son virológicamente -suppressed (HIV-1 RNA menos de 50 copias por ml) en un antirretroviral estable sin historia de fracaso del tratamiento y no hay sustituciones conocidas asociadas con la resistencia a los componentes individuales de BIKTARVY.

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Pruebas al inicio y durante el tratamiento con BIKTARVY

Antes o al iniciar BIKTARVY, los pacientes de la prueba para la infección por virus de la hepatitis B [véase Advertencias y precauciones (5.1)].

Antes o al iniciar BIKTARVY, y durante el tratamiento con BIKTARVY, evaluar la creatinina sérica, aclaramiento de creatinina estimado, glucosa en orina y proteína en la orina en todos los pacientes como clínicamente apropiado. En pacientes con enfermedad renal crónica, también evaluar fósforo en suero [véase Advertencias y precauciones (5.4)].

2.2 Dosis recomendada

BIKTARVY es un producto de combinación de dosis fija de tres fármacos que contiene 50 mg de bictegravir (BIC), 200 mg de emtricitabina (FTC), y 25 mg de alafenamide tenofovir (TAF). La dosis recomendada de BIKTARVY es de un comprimido por vía oral una vez al día con o sin alimentos en adultos y pacientes pediátricos que pesan al menos 25 kg [ver Farmacología clínica (12.3)].

2.3 No se recomienda en pacientes con insuficiencia renal grave

BIKTARVY no se recomienda en pacientes con aclaramiento de creatinina estimado por debajo de 30 ml por minuto [consulte Uso en poblaciones específicas (8.6)].

2.4 No se recomienda en pacientes con disfunción hepática severa

BIKTARVY no se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C) [ver Uso en poblaciones específicas (8.7) y Farmacología Clínica (12.3)].

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Cada comprimido BIKTARVY contiene 50 mg de bictegravir (BIC) (equivalente a 52,5 mg de bictegravir de sodio), 200 mg de emtricitabina (FTC), y 25 mg de alafenamide tenofovir (TAF) (equivalente a 28 mg de fumarato de tenofovir alafenamide). Los comprimidos son de color marrón púrpuro, recubierta con película, y marcado con “GSI” en una cara y “9883” en el otro lado con forma de cápsula.

4 Contraindicaciones

BIKTARVY está contraindicado para ser co-administrado con:

- dofetilida debido al potencial para el aumento de las concentraciones plasmáticas de dofetilida y eventos graves y / o potencialmente mortales asociados [ver Interacciones farmacológicas (7.5)].
- rifampicina debido a las concentraciones plasmáticas BIC disminuido, lo que puede resultar en la pérdida del efecto terapéutico y el desarrollo de resistencia a BIKTARVY [ver Interacciones farmacológicas (7.5)].

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Severe exacerbación aguda de la hepatitis B en pacientes coinfectados con el VIH-1 y VHB

Los pacientes con VIH-1 deben ser probados para la presencia de infección por el virus de la hepatitis B crónica (HBV) antes o al iniciar el tratamiento antirretroviral [ver Dosificación y administración (2.1)].

exacerbaciones agudas graves de hepatitis B (por ejemplo, descompensación hepática e insuficiencia hepática) se han reportado en pacientes que están coinfectados con el VIH-1 y el VHB y tienen productos discontinuados contienen FTC y / o tenofovir disoproxil fumarato (TDF), y pueden ocurrir con la interrupción de BIKTARVY. Los pacientes coinfectados por el VIH-1 y VHB que interrumpen BIKTARVY deben ser estrechamente monitorizados, clínico y de laboratorio de seguimiento durante al menos varios meses después de interrumpir el tratamiento. Si, la terapia anti-B hepatitis apropiado puede estar justificada, especialmente en pacientes con enfermedad hepática avanzada o cirrosis, ya post-tratamiento exacerbación de la hepatitis puede conducir a la descompensación hepática e

insuficiencia hepática.

5.2 El riesgo de reacciones adversas o pérdida de respuesta virológica debido a las interacciones de drogas

El uso concomitante de BIKTARVY con ciertas otras drogas puede resultar en interacciones conocidas o potencialmente significativas de drogas, algunos de los cuales pueden conducir a [véase Contraindicaciones (4) y Interacciones farmacológicas (7.5)]:

- Pérdida del efecto terapéutico de BIKTARVY y posible desarrollo de resistencia.
- Posibles reacciones adversas clínicamente significativas de una mayor exposición de los fármacos concomitantes.

Véase la Tabla 3 para medidas para prevenir o gestionar estas posibles y conocidas interacciones significativas, incluyendo recomendaciones de dosificación. Considere el potencial de interacciones fármaco antes de y durante la terapia BIKTARVY; revisar las medicaciones concomitantes durante la terapia BIKTARVY; y controlar para las reacciones adversas asociadas con los fármacos concomitantes.

5.3 Síndrome de reconstitución inmune

Síndrome de reconstitución inmune se ha informado en pacientes tratados con terapia antirretroviral de combinación. Durante la fase inicial de la combinación de tratamiento antirretroviral, los pacientes cuyo sistema inmune responde pueden desarrollar una respuesta inflamatoria frente a infecciones oportunistas indolentes o residuales [tales como la infección por *Mycobacterium avium*, citomegalovirus, neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PCP) o tuberculosis], que pueden requerir evaluación y tratamiento.

También se han reportado trastornos autoinmunes (tales como la enfermedad de Graves, polimiositis, síndrome de Guillain-Barré, y la hepatitis autoinmune) que se produzca en el marco de la reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo de inicio es más variable, y puede ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento.

5.4 Nueva aparición o empeoramiento de insuficiencia renal:

Insuficiencia renal, incluidos los casos de insuficiencia renal aguda y el síndrome de Fanconi (lesión tubular renal con hipofosfatemia severa), se ha informado con el uso de profármacos de tenofovir en ambos estudios de toxicología en animales y ensayos humanos. En los ensayos clínicos de BIKTARVY, no se han registrado casos de síndrome de Fanconi renal proximal o tubulopatía (PRT). En ensayos clínicos de BIKTARVY en sujetos sin historial de tratamiento antirretroviral con TFGe mayor de 30 ml por minuto, y en sujetos virológicamente suprimidos cambiado a BIKTARVY con TFGe superior a 50 ml por minuto, se encontraron efectos adversos graves renales en menos de 1% de sujetos tratados con BIKTARVY hasta la semana 48 [véase Reacciones adversas (6.1)]. BIKTARVY no se recomienda en pacientes con aclaramiento de creatinina estimado por debajo de 30 ml por minuto.

Los pacientes que toman profármacos de tenofovir que han deterioro de la función renal y los que tomaban agentes nefrotóxicos incluyendo fármacos anti-inflamatorios no esteroideos están en mayor riesgo de desarrollar reacciones adversas relacionadas con

el renales.

Antes o al iniciar BIKTARVY, y durante el tratamiento con BIKTARVY, evaluar la creatinina sérica, aclaramiento de creatinina estimado, glucosa en orina y proteína en la orina en todos los pacientes como clínicamente apropiado. En pacientes con enfermedad renal crónica, también evaluar fósforo sérico. Descontinuar BIKTARVY en pacientes que desarrollan disminuciones clínicamente significativas en la función renal o evidencia de síndrome de Fanconi.

5.5 La acidosis láctica / hepatomegalia severa con esteatosis

acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis, incluyendo casos fatales, han sido reportados con el uso de análogos de nucleósidos, incluyendo emtricitabina, un componente de BIKTARVY, y tenofovir DF, otro profármaco de tenofovir, solo o en combinación con otros antirretrovirales. El tratamiento con BIKTARVY debe suspenderse en cualquier paciente que desarrolle hallazgos clínicos o de laboratorio sugestivos de acidosis láctica o hepatotoxicidad pronunciada (que puede incluir hepatomegalia y esteatosis incluso en ausencia de elevaciones de transaminasas marcadas).

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se discuten en otras secciones del etiquetado:

- Agudo Severo exacerbaciones de la hepatitis B [ver Advertencias y precauciones (5.1)].
- Síndrome de reconstitución inmune [ver Advertencias y precauciones (5.3)].
- Nueva aparición o empeoramiento de insuficiencia renal: [ver Advertencias y precauciones (5.4)].
- Acidosis láctica / hepatomegalia severa con esteatosis [ver Advertencias y precauciones (5.5)].

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Los ensayos clínicos en adultos sin tratamiento antirretroviral Historia

La evaluación de la seguridad primaria de BIKTARVY se basó en la semana 48 los datos de dos, doble ciego, ensayos controlados con tratamiento activo aleatorizado, 1489 y 1490, prueba que reclutaron 1274 VIH-1 sujetos adultos infectados sin antecedentes de tratamiento antirretroviral. Un total de 634 sujetos recibieron un comprimido de BIKTARVY una vez al día [ver Estudios clínicos (14.2)].

Las reacciones adversas más comunes (todos los grados) notificadas en al menos 5% de los sujetos en el grupo de BIKTARVY en ninguno de los ensayos 1489 o Trial 1490

fueron diarrea, náuseas y dolor de cabeza. La proporción de sujetos que abandonaron el tratamiento con BIKTARVY, abacavir [ABC] / dolutegravir [DTG] / lamivudina [3TC], o DTG + FTC / TAF, debido a eventos adversos, independientemente de la gravedad, fue 1%, 1%, y <1%, respectivamente. tabla 1

Muestra la frecuencia de reacciones adversas (todos los grados) mayores o iguales a 2% en el grupo BIKTARVY.

Mesa Las reacciones 1Adverse un (todos los grados) notificadas en $\geq 2\%$ del VIH-1 adultos infectados con No antirretroviral Historia de tratamiento que recibieron BIKTARVY en Trials 1489 o 1490 (Semana 48 análisis)

Reacciones adversas	Trial 1489		Trial 1490	
	BIKTARVY N = 314	ABC / DTG / 3TC N = 315	BIKTARVY N = 320	DTG + FTC / TAF N = 325
Diarrea	6%	4%	3%	3%
Náusea	5%	17%	3%	5%
Dolor de cabeza	5%	5%	4%	3%
Fatiga	3%	3%	2%	2%
sueños anormales	3%	3%	<1%	1%
Mareo	2%	3%	2%	1%
Insomnio	2%	3%	2%	<1%

a. Frecuencias de reacciones adversas se basan en todos los eventos adversos atribuidos a los fármacos del ensayo por el investigador. No se observaron reacciones adversas de grado 2 o superior se produjeron en $\geq 1\%$ de los sujetos tratados con BIKTARVY.

reacciones adversas adicionales (todos los grados) que se producen en menos de 2% de los sujetos administrados BIKTARVY en Trials 1489 y 1490 incluyen vómitos, flatulencia, dispepsia, dolor abdominal, erupción cutánea, y la depresión.

La ideación suicida, intento de suicidio, y la depresión suicida ocurrieron en <1% de los sujetos administrado BIKTARVY; todos los eventos fueron graves y principalmente ocurrieron en sujetos con una historia preexistente de la depresión, intento de suicidio previo o enfermedad psiquiátrica.

La mayoría (87%) de los eventos adversos asociados con BIKTARVY fueron de grado 1. Los ensayos clínicos en adultos con supresión virológica

La seguridad de BIKTARVY en adultos suprimidos virológicamente se basó en la semana 48 los datos de 282 sujetos en un estudio aleatorizado, doble ciego, con control activo (Trial 1844) en que los sujetos suprimidos virológicamente se conmuta de cualquiera DTG + ABC / 3TC o ABC / DTG / 3TC a BIKTARVY; y la semana 48 los datos de 290 sujetos en un estudio abierto, con control activo juicio en el que los sujetos suprimidos virológicamente se conmuta de un régimen que contiene atazanavir (ATV) (dado con cobicistat o ritonavir) o darunavir (DRV) (dado con cobicistat o ritonavir), además de cualquiera de FTC / TDF o ABC / 3TC, a BIKTARVY (Trial 1878). En general, el perfil de seguridad en sujetos adultos con supresión virológica en los ensayos 1844 y 1878 fue similar a la de los sujetos sin antecedentes de tratamiento antirretroviral [ver Estudios clínicos (14.3)].

Las anomalías de laboratorio

La frecuencia de las anomalías de laboratorio (Grados 3-4) que ocurren en al menos 2% de los sujetos que recibieron BIKTARVY en Trials 1489 y 1490 se presentan en la Tabla 2.

Mesa Anomalías 2Laboratory (Grados 3-4) notificadas en \geq 2% de Los sujetos que recibieron BIKTARVY en Trials 1489 o 1490 (Semana 48 análisis)

Laboratorio de parámetros Abnormalitya	Trial 1489		Trial 1490	
	BIKTARVY N = 314	ABC / DTG / 3TC N = 315	BIKTARVY N = 320	DTG + FTC / TAF N = 325
Amilasa ($> 2,0 \times$ ULN)	2%	2%	2%	2%
ALT ($> 5,0 \times$ ULN)	1%	1%	2%	1%
AST ($> 5,0 \times$ ULN)	2%	1%	1%	3%
La creatina quinasa ($\geq 10,0 \times$ ULN)	4%	3%	4%	2%
Los neutrófilos (< 750 mm ³)	2%	3%	2%	1%
LDL-colesterol (en ayuno) (> 190 mg / dL)	2%	3%	3%	3%

LSN = límite superior de la normalidad

a.Frecuencias se basan en laboratorio tratamiento emergente anomalías.

Los cambios en la creatinina sérica: BIC se ha demostrado que aumenta la creatinina en suero debido a la inhibición de la secreción tubular de creatinina sin afectar la función glomerular renal [ver Farmacología clínica (12.2)]. El aumento de la creatinina en suero se produjeron por semana 4 de tratamiento y permaneció estable hasta la semana 48. En los ensayos 1489 y 1490, la mediana (Q1, Q3) creatinina sérica aumentó en 0,10 (0,03, 0,17) mg por dl desde el inicio hasta la semana 48 en el BIKTARVY grupo y fue similar a los grupos de comparación que recibieron ABC / DTG / 3TC o FTC + DTG / TAF. No hubo interrupciones debidas a eventos adversos renales hasta la semana 48 en los ensayos clínicos BIKTARVY.

Los cambios en la Bilirrubina: En los ensayos 1489 y 1490, se observaron aumentos de bilirrubina total en 12% de los sujetos administrados BIKTARVY hasta la semana 48. Los aumentos fueron principalmente de grado 1 (1,0 a 1,5 x ULN) (9%) y Grado 2 (1.5 a 2.5 x ULN) (3 %). Graduadas de bilirrubina aumentos en el ABC / DTG / 3TC, y grupos DTG + FTC / TAF, eran 4% y 6%, respectivamente. Los aumentos eran principalmente de grado 1 (3% ABC / DTG / 3TC y 5% DTG + FTC / TAF) o de grado 2 (1% ABC / DTG / 3TC y 1% DTG + FTC / TAF). Ahí hubo interrupciones debidas a eventos adversos hepáticos hasta la semana 48 en los estudios clínicos BIKTARVY.

Los ensayos clínicos en pacientes pediátricos

La seguridad de BIKTARVY se evaluó en sujetos suprimidos virológicamente infectados por VIH-1 entre las edades de 12 a menos de 18 años y un peso de al menos 35 kg (N

= 50) hasta la Semana 48 (cohorte 1), y en sujetos suprimidos virológicamente entre las edades de 6 a menos de 12 años y que pesan al menos 25 kg (n = 50) hasta la semana 24 (cohorte 2) en un ensayo clínico de etiqueta abierta (Trial 1474) [véase Estudios clínicos (14.4)]. No se identificaron nuevas reacciones adversas o anomalías de laboratorio en comparación con aquellos

observado en adultos. Las reacciones adversas se reportaron en 10% de los sujetos pediátricos. La mayoría (85%) de las reacciones adversas fueron de grado 1. No Grado 3 o 4 reacciones adversas se reportaron. La reacción adversa reportado por más de un sujeto (independientemente de la gravedad) fue el dolor abdominal (n = 2). Un sujeto (1%) tenían Grado 2 reacciones adversas de insomnio y la ansiedad que llevaron a la interrupción del BIKTARVY. Las otras reacciones adversas que ocurrieron en sujetos individuales eran similares a las observadas en adultos.

6.2 Experiencia post-comercialización

Los siguientes eventos han sido identificados durante el uso posterior a la aprobación de productos que contienen TAF. Debido a que estos eventos son reportados voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

La piel y del tejido subcutáneo

Angioedema y urticaria

7 INTERACCIONES CON LA DROGAS

7.1 Otros medicamentos antirretrovirales

Debido BIKTARVY es un régimen completo, no se recomienda la administración conjunta con otros medicamentos antirretrovirales para el tratamiento de la infección por VIH-1 [ver Indicaciones y uso (1)]. Información completa sobre las posibles interacciones farmacológicas con otros medicamentos antirretrovirales no se proporciona debido a que la seguridad y la eficacia de la terapia antirretroviral concomitante del VIH-1 es desconocida.

7.2 Posibilidad de BIKTARVY afecte a otros Drugs

BIC inhibe catión orgánico transportador 2 (OCT2) y múltiples fármacos y extrusión toxina transportador 1 (Mate1) in vitro. La coadministración de BIKTARVY con fármacos que son sustratos de OCT2 y Mate1 (por ejemplo, dofetilida) puede aumentar sus concentraciones en plasma (véase la Tabla 3).

7.3 Efecto potencial de otros fármacos sobre uno o más componentes de BIKTARVY

BIC es un sustrato de CYP3A y UGT1A1. Un medicamento que es un fuerte inductor de CYP3A y también un inductor de UGT1A1 puede disminuir sustancialmente las concentraciones plasmáticas de BIC que puede conducir a la pérdida del efecto terapéutico de BIKTARVY y desarrollo de la resistencia [ver Farmacología clínica (12.3)].

El uso de BIKTARVY con un fármaco que es un fuerte inhibidor de CYP3A y también un inhibidor de UGT1A1 puede aumentar significativamente las concentraciones plasmáticas de BIC.

TAF es un sustrato de P-glicoproteína (P-gp) y proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP). Co-administración de fármacos que inhiben la P-gp y BCRP puede aumentar las concentraciones de absorción y de plasma de TAF [ver Farmacología clínica (12.3)]. Co-

Se espera que la administración de fármacos que inducen la actividad de P-gp para disminuir la absorción de TAF, lo que resulta en una disminución de la concentración plasmática de TAF, que puede conducir a la pérdida del efecto terapéutico de BIKTARVY y desarrollo de la resistencia (véase la Tabla 3).

7.4 Medicamentos que afectan la función renal

Debido a FTC y tenofovir se excretan principalmente por los riñones por una combinación de filtración glomerular y secreción tubular activa, la coadministración de BIKTARVY con fármacos que reducen la función renal o compiten por la secreción activa tubular puede aumentar las concentraciones de FTC, tenofovir, y otras drogas por vía renal eliminadas y esto puede aumentar el riesgo de reacciones adversas. Algunos ejemplos de fármacos que se eliminan por secreción tubular activa incluyen, pero no se limitan a, aciclovir, cidofovir, ganciclovir, valaciclovir, valganciclovir, aminoglucósidos (por ejemplo, gentamicina), y de alta dosis o múltiples AINE [véase Advertencias y precauciones (5.4)].

7.5 Establecido y las interacciones farmacológicas potencialmente significativo

La Tabla 3 proporciona una lista de las interacciones entre medicamentos establecidos o potencialmente clínicamente significativas con las estrategias de prevención o manejo recomendadas. Las interacciones de drogas descritos se basan en estudios llevados a cabo ya sea con BIKTARVY, los componentes de BIKTARVY (BIC, FTC, y TAF) como agentes individuales, o interacciones de drogas que puede ocurrir con BIKTARVY [véase Contraindicaciones (4), advertencias y precauciones (5.2), y Farmacología clínica (12.3)].

Mesa 3 Established y potencialmente significativo
 alteración en régimen puede ser recomendada

una Interacciones de Drogas: La

Concomitante Clase de medicamento: Nombre del Fármaco	Efecto sobre Concentration b	comentario clínica
antiarrítmicos: dofetilida	↑ dofelilida	La administración concomitante está contraindicada debido al potencial de reacciones graves y / o potencialmente mortales asociados con la terapia dofelilida [véase Contraindicaciones (4)].
anticonvulsivos: fenobarbital oxcarbazepina carbamazepinec fenitoína	↓ BIC ↓ TAF	La administración conjunta con anticonvulsivos alternativos deben ser considerados.
antimicobacterianos: rifampinc rifabutinc, d rifapentina	↓ BIC ↓ TAF	La coadministración con rifampicina está contraindicada debido al efecto de rifampicina en el componente de BIC de BIKTARVY [véase Contraindicaciones (4)]. No se recomienda la administración concomitante con rifabutina o rifapentina.
Productos a base de hierbas: worte de San Juan	↓ BIC ↓ TAF	No se recomienda la coadministración con la hierba de San Juan.
Los medicamentos o suplementos orales que contienen cationes polivalentes (por ejemplo, Mg, Al, Ca, Fe): El calcio o supplementsc de hierro que contiene cationes antiácidos o laxativesc sucralfato medicamentos tamponados	↓ BIC	<u>Los antiácidos que contienen Al / Mg:</u> BIKTARVY puede tomarse al menos 2 horas antes o 6 horas después de tomar antiácidos que contienen Al / Mg. administración rutinaria de BIKTARVY junto con, o 2 horas después, no se recomienda antiácidos que contienen Al / Mg. <u>Suplementos o antiácidos que contienen calcio o hierro:</u> BIKTARVY y suplementos o antiácidos que contienen calcio o hierro pueden tomarse junto con el alimento. administración rutinaria de BIKTARVY en condiciones de ayuno, junto con, o 2 horas después, no se recomienda suplementos o antiácidos que contienen calcio o hierro.
La metformina	↑ La metformina	Consulte la información de prescripción de metformina para la evaluación del beneficio y riesgo del uso concomitante de BIKTARVY y metformina.

- La tabla no es todo incluido.
- ↑ = Aumento, ↓ = Disminuir.
- estudio de interacción fármaco-fármaco se llevó a cabo, ya sea con BIKTARVY o sus componentes como agentes individuales.
- inductor fuerte de CYP3Aand P-gp, e inductor de UGT1A1.
- La potencia la inducción de la hierba de San Juan puede variar ampliamente en base a la preparación.

7.6 Drogas sin clínicamente significativo Interacciones con BIKTARVY

Basado en estudios de interacción de fármacos llevan a cabo con BIKTARVY o los componentes de BIKTARVY, clínicamente se han observado interacciones farmacológicas significativas cuando BIKTARVY se combina con los siguientes fármacos: etinil estradiol, ledipasvir / sofosbuvir,

midazolam, norgestimato, sertralina, sofosbuvir, sofosbuvir / velpatasvir, y sofosbuvir / velpatasvir / voxilaprevir.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 El embarazo

Registro de embarazo exposición

Existe un registro de exposición durante el embarazo que monitorea los resultados del embarazo en mujeres expuestas a BIKTARVY durante el embarazo. Se anima a los proveedores sanitarios a registrar a los pacientes mediante una llamada al Registro Antirretroviral del Embarazo (TAE) al 1-800-258- 4263.

Resumen de riesgos

Hay datos humanos suficientes sobre el uso de BIKTARVY durante el embarazo para informar a un riesgo asociado con las drogas de defectos congénitos y aborto involuntario. Bictegravir (BIC) y alafenamida tenofovir (TAF) utilizan en las mujeres durante el embarazo no ha sido evaluado; Sin embargo, emtricitabina (FTC) utilizan durante el embarazo se ha evaluado en un número limitado de mujeres reportadas a la TAE. Los datos disponibles de la TAE no muestran diferencias en el riesgo general de los principales defectos de nacimiento de la FTC en comparación con la tasa de fondo para los principales defectos de nacimiento del 2,7% en una población de referencia de Estados Unidos del Programa de Defectos Metropolitana de Atlanta congénita (MACDP) (véanse los datos). La tasa de aborto involuntario no se contabiliza en la TAE. La tasa de fondo estimado de aborto involuntario en los embarazos clínicamente reconocidos en la población general de Estados Unidos es del 15-20%.

La población MACDP no es específica de la enfermedad, evalúa las mujeres y los niños a partir de un área geográfica limitada, y no incluye los resultados de los nacimientos que ocurrieron en menos de 20 semanas de gestación.

En estudios de reproducción animal, no se observó evidencia de los resultados adversos del desarrollo con los componentes de BIKTARVY a exposiciones que o bien no eran tóxicas para la madre (conejos) o mayor que (ratas y ratones) los de los humanos a la dosis recomendada en humanos (RHD) (véase Datos). Durante la organogénesis, la exposición sistémica (AUC) a BIC había aproximadamente 36 (ratas) y 0,6 veces (conejos), a FTC fueron aproximadamente 60 (ratones) y 108 veces (conejos), y para TAF fueron de aproximadamente 2 (ratas) y 78 veces (conejos) la exposición en el RHD de BIKTARVY. En pre rata / estudios de desarrollo postnatal, exposiciones sistémicas maternas (AUC) fueron de 30 veces (BIC), 60 veces (FTC), y 19 veces (TDF) las exposiciones de cada componente en humanos a la RHD.

Datos

datos humana

emtricitabina: Sobre la base de los posibles informes a la TAE de 3.406 exposiciones a FTC regímenes que contienen durante el embarazo que resulta en

nacidos vivos (incluyendo 2.326 expuesto en el primer trimestre y 1.080 expuesto en el segundo trimestre / tercero), hay

hubo diferencia entre FTC y los defectos de nacimiento en general en comparación con el fondo nacimiento tasa de defectos del 2,7% en la población de referencia de Estados Unidos de la MACDP. La prevalencia de defectos de nacimiento en niños nacidos vivos fue de 2,3% (95% CI: 1,7% a 3,0%) con la primera exposición trimestre para regímenes de FTC que contienen y 2,0% (95% CI: 1,3% a 3,1%) con el segundo / tercero exposición trimestre para regímenes de FTC que contienen.

Los datos en animales

Bictegravir: BIC se administró oralmente a ratas preñadas (5, 30, o 300 mg / kg / día) y conejos (100, 300, o 1.000 mg / kg / día) en el día de gestación 7 a 17, y 7 a 19, respectivamente. No se observaron efectos adversos de embrión-fetal en ratas y conejos a exposiciones BIC (AUC) de hasta aproximadamente 36 (ratas) y 0,6 (conejos) veces la exposición en humanos a la RHD de BIKTARVY. El aborto espontáneo, el aumento de los signos clínicos [cambios fecales, cuerpo delgado, y fría al tacto], y disminución del peso corporal se observaron a una dosis tóxica para la madre en conejos (1,000 mg / kg / día; aproximadamente 1,4 veces mayor que la exposición humana a la RHD).

En un estudio pre / postnatal desarrollo, BIC se administró oralmente a ratas preñadas (hasta 300 mg / kg / día) desde los días de gestación 6 a día de lactancia / post-parto se observaron 24. No hay efectos adversos significativos en la descendencia expuestos diariamente a partir de antes del nacimiento (en el útero) a través de la lactancia materna a exposiciones y las crías (AUC) de aproximadamente 30 y 11 veces mayores, respectivamente, que la exposición humana a la RHD.

emtricitabina: FTC se administró oralmente a ratones preñados (250, 500, o 1.000 mg / kg / día) y conejos (100, 300, o 1.000 mg / kg / día) a través de organogénesis (en días de gestación 6 a 15, y 7 a 19, respectivamente). No se observaron efectos tóxicos significativos en estudios de toxicidad embriofetal realizados con emtricitabina en ratones a exposiciones aproximadamente 60 veces mayor y en conejos a aproximadamente 108 veces más altas que la exposición humana a la RHD.

En un estudio de desarrollo postnatal / pre con FTC, los ratones se les administró dosis de hasta 1000 mg / kg / día; no se observaron efectos adversos importantes directamente relacionados con las drogas en los hijos expuestos diariamente desde antes de nacer (en el útero) a través de la madurez sexual a exposiciones diarias (AUC) de aproximadamente 60 veces mayor que la exposición humana a la enfermedad hemorrágica del conejo.

alafenamida tenofovir: TAF se administró oralmente a ratas preñadas (25, 100, o 250 mg / kg / día) y conejos (10, 30, o 100 mg / kg / día) a través de organogénesis (en día 6 de gestación a través de 17, y 7 a 20, respectivamente). No se observaron efectos adversos embriofetal en ratas y conejos a exposiciones TAF de aproximadamente 2 (ratas) y 78 (conejos) veces mayor que la exposición en humanos a la dosis diaria recomendada de BIKTARVY. TAF se convierte rápidamente en tenofovir; la exposición tenofovir observado en ratas y conejos

fueron 55 (ratas) y 86 (conejos) veces mayor que las exposiciones de tenofovir humanos en el RHD. Desde TAF se convierte rápidamente en tenofovir y menor tenofovir exposiciones en ratas y ratones se observaron después de la administración TAF comparación con la administración TDF, un estudio de desarrollo postnatal / pre en ratas se llevó a cabo solamente con TDF. Dosis de hasta 600 mg / kg / día se administró a través de la lactancia; no se observaron efectos adversos en la descendencia en el día de gestación

7 [y lactancia día 20] a exposiciones tenofovir de aproximadamente 12 [19] veces más altas que las exposiciones en humanos a la RHD de BIKTARVY.

8.2 Lactancia

Resumen de riesgos

Los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades recomiendan que las madres infectadas por VIH-1 en los Estados Unidos no amamantan a sus hijos para evitar el riesgo de transmisión postnatal de la infección por VIH-1.

No se sabe si BIKTARVY o todos los componentes de BIKTARVY están presentes en la leche materna humana, afecta a la producción de leche humana, o tiene efectos sobre el lactante. Basado en datos publicados, FTC se ha demostrado que estar presente en la leche materna humana. BIC se detectó en el plasma de crías de rata de enfermería probablemente debido a la presencia de BIC en la leche, y tenofovir se ha demostrado que estar presente en la leche de ratas lactantes y monos rhesus después de la administración de TDF (ver datos). No se sabe si TAF está presente en la leche animal.

Debido al potencial para 1) la transmisión del VIH (en bebés VIH negativo); 2) el desarrollo de resistencia viral (en lactantes VIH-positivos); y 3) las reacciones adversas en un lactante similares a las observadas en adultos, instruyen madres no amamantar si están recibiendo BIKTARVY.

Datos

Los datos en animales

Bictegravir: BIC se detectó en el plasma de crías de rata de enfermería en el estudio pre / postnatal desarrollo (día postnatal 10), probablemente debido a la presencia de BIC en la leche.

alafenamide tenofovir: Los estudios realizados con ratas y monos han demostrado que el tenofovir es secretado en la leche. Tenofovir se excreta en la leche de ratas lactantes después de la administración oral de TDF (hasta 600 mg / kg / día) hasta aproximadamente un 24% de la concentración plasmática media en los animales más alta dosificados en día lactancia 11. Tenofovir se excretó en la leche de monos lactantes después de una única inyección subcutánea (30 mg / kg) dosis de tenofovir a concentraciones de hasta aproximadamente 4% de la concentración plasmática, lo que resulta en la exposición (AUC) de aproximadamente 20% de la exposición plasma.

8.4 uso pediátrico

La seguridad y la eficacia de BIKTARVY para el tratamiento de la infección por VIH-1 se estableció en pacientes pediátricos con peso corporal mayor que o igual a 25 kg [véase Indicaciones y uso (1) y Dosificación y administración (2.2)].

El uso de BIKTARVY en pacientes pediátricos entre las edades de 6 a menos de 18

años y un peso mínimo de 25 kg con el apoyo de los ensayos en los adultos y por un ensayo abierto en

virológicamente suprimidos sujetos pediátricos de 12 años a menos de 18 años y un peso de al menos 35 kg recibieron BIKTARVY hasta la semana 48 (cohorte 1 de Trial 1474, N = 50) y en sujetos pediátricos suprimidos virológicamente-6 años de edad a menos de 12 años y un peso al menos 25 kg recibieron BIKTARVY hasta la semana 24 (cohorte 2 de Trial 1474, n = 50). La seguridad y eficacia de BIKTARVY en estos sujetos pediátricos fue similar al de los adultos, y no hubo ningún cambio clínicamente significativo en la exposición para los componentes de BIKTARVY [ver Reacciones adversas (6.1), Farmacología Clínica (12.3), y los estudios clínicos (14,5)].

No se ha establecido la seguridad y eficacia de BIKTARVY en pacientes pediátricos que pesan menos de 25 kg.

8.5 uso geriátrico

Los ensayos clínicos de BIKTARVY no incluyeron un número suficiente de sujetos de 65 y más años de edad para determinar si responden de manera diferente a los sujetos más jóvenes.

8.6 Insuficiencia renal

BIKTARVY no se recomienda en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina estimado (CLcr) por debajo de 30 ml por minuto, que se estima por Cockcroft-Gault (C- G). No ajuste de dosis de BIKTARVY se recomienda en pacientes con CLcr mayor que o igual a 30 ml por minuto [ver Dosificación y administración (2.3)].

8.7 Deterioro hepático

Ajustar la dosis de BIKTARVY se recomienda en pacientes con (Child-Pugh clase B) insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A) o moderada. BIKTARVY no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C). Por lo tanto, BIKTARVY no está recomendado para uso en pacientes con insuficiencia hepática grave [véase Dosis y Administración (2.4) y Farmacología Clínica (12.3)].

10 SOBREDOSIS

están disponibles en sobredosis de BIKTARVY en pacientes no los datos. En caso de sobredosis, controlar al paciente para determinar la toxicidad. El tratamiento de la sobredosis con BIKTARVY consiste en medidas de soporte generales, incluyendo monitorización de los signos vitales, así como la observación del estado clínico del paciente.

El tratamiento de hemodiálisis elimina aproximadamente el 30% de la dosis FTC durante un período de diálisis de 3 horas que comienza dentro de 1,5 horas de FTC de dosificación (caudal de sangre de 400 ml por minuto y un caudal de dializado de 600 ml por minuto). No se sabe si FTC se puede eliminar por diálisis peritoneal.

Tenofovir se elimina de manera eficiente por hemodiálisis con un coeficiente de extracción de aproximadamente 54%.

11 DESCRIPCIÓN

BIKTARVY (bictegravir, emtricitabina, y tenofovir alafenamide) es una que contiene bictegravir fijo comprimido de combinación de dosis (BIC), emtricitabina (FTC) y tenofovir alafenamide (TAF) para la administración oral.

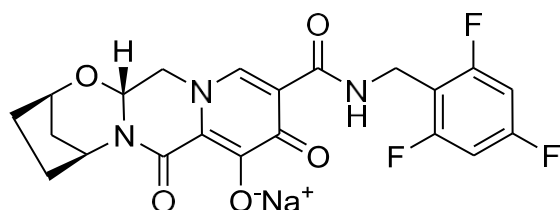
- BIC es un inhibidor de transferencia de la cadena de la integrasa (INSTI).
- FTC, un análogo de nucleósido sintético de la citidina, es un nucleósido análogo inhibidor de la transcriptasa inversa del VIH (VIH NRTI).
- TAF, un NRTI VIH, se convierte in vivo en tenofovir, un fosfonato de nucleósido acíclico (nucleótido) análogo de adenosina 5'-monofosfato.

Cada comprimido contiene 50 mg de BIC (equivalente a 52,5 mg de bictegravir de sodio), 200 mg de FTC, y 25 mg de TAF (equivalente a 28 mg de tenofovir alafenamide

fumarato) y los siguientes ingredientes inactivos: croscarmelosa sódica, estearato de magnesio y celulosa microcristalina. Los comprimidos son de un material de revestimiento que contiene hierro negro, óxido de hierro rojo, polietilenglicol, alcohol polivinílico, talco, y dióxido de titanio recubierto con película.

Bictegravir: El nombre químico del sodio bictegravir es 2,5-metanopirido [1', 2' : 4,5] pirazino [2,1-b] [1,3] oxazepina-10-carboxamida, 2,3,4,5,7,9,13,13a -octahidro 8-hidroxi-7,9-dioxo-N - [(2,4,6-trifluorofenil) metil] -, sal de sodio (1: 1), (2R, 5S, 13aR) -.

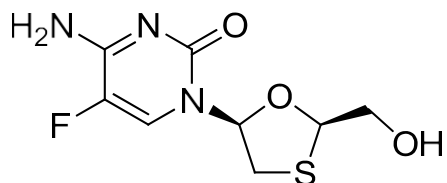
Bictegravir de sodio tiene una fórmula molecular de C₂₁H₁₇F₃N₃NaO₅ y un peso molecular de 471,4 y tiene la siguiente fórmula estructural:



Bictegravir de sodio es un sólido de color a amarillo sólido con una solubilidad de 0,1 mg por ml en agua a 20 ° C.

emtricitabina: El nombre químico del FTC es 4-amino-5-fluoro-1- (2R-hidroximetil-1,3-oxatolan-5-il) - (1H) -pirimidin-2-ona. FTC es el enantiómero (-) de un análogo tio de citidina, que difiere de otros análogos de citidina en que tiene un átomo de flúor en la posición 5.

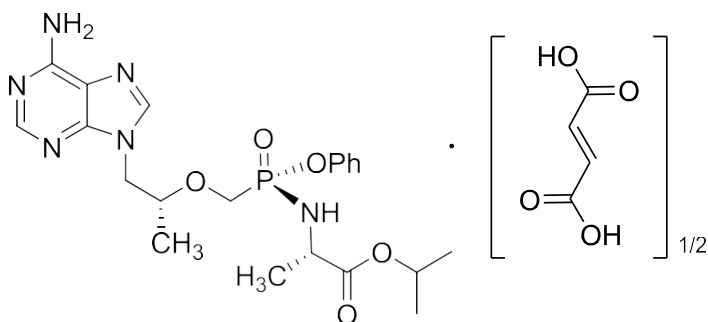
FTC tiene una fórmula molecular de C₈H₁₀FN₃O₃S y un peso molecular de 247,2 y tiene la siguiente fórmula estructural:



FTC es un polvo blanco a blanquecino con una solubilidad de aproximadamente 112 mg por ml en agua a 25 ° C.

alafenamide tenofovir: El nombre químico de la sustancia de fármaco tenofovir alafenamide es L-alanina, N - [(S) - [[(1R) -2- (-9H-purin-9-il 6-amino) -1- metiletoxi] metil] phenoxyphosphinyl] -, éster de 1-metiletilo, (2E) -2-butenodioato (2: 1).

fumarato de Tenofovir alafenamide tiene una fórmula empírica de C₂₁H₂₉O₅N₆P • ½ (C₄H₄O₄) y un peso fórmula de 534,5 y tiene la siguiente fórmula estructural:



fumarato de Tenofovir alafenamide es un polvo blanco a blanco-off o de color canela con una solubilidad de 4.7 mg por ml en agua a 20 ° C.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

BIKTARVY es una combinación de dosis fija de fármacos antirretrovirales bictegravir (BIC), emtricitabina (FTC) y tenofovir alafenamide (TAF) [ver Microbiología (12.4)].

12.2 farmacodinámica

Electrofisiología cardiaca

En un ensayo de QT / QTc a fondo en 48 sujetos sanos, BIC, a dosis de 1,5 y 6 veces la dosis recomendada no afectó el intervalo QT / QTc y no prolongó el intervalo PR. En un ensayo exhaustivo QT / QTc en 48 sujetos sanos, TAF a la dosis recomendada o a dosis 5 veces la dosis recomendada, no afectó el intervalo QT / QTc y no prolongan el intervalo PR. El efecto de la FTC sobre el intervalo QT no se conoce.

Efectos sobre la creatinina sérica

La media de cambio desde el inicio de la creatinina en suero en sujetos sanos que recibieron BIC 75 mg (1,5 veces la dosis recomendada aprobado) una vez al día con la comida durante 14 días fue de 0,1 mg por dl en los días 7 y 14 en comparación con placebo. BIC no tuvo un efecto significativo en el aclaramiento de creatinina prevista o en la tasa de filtración glomerular real (determinado por la liquidación de drogas sonda, iohexol).

12.3 farmacocinética

Las propiedades farmacocinéticas (PK) de componentes BIKTARVY se proporcionan en la Tabla

4. Los parámetros múltiples dosis de PK de los componentes BIKTARVY (basados en el análisis farmacocinético de la población) se proporcionan en la Tabla 5.

Mesa Propiedades 4Pharmacokinetic de los componentes del BIKTARVY

		Bictegravir (BIC)	La emtricitabina (FTC)	Tenofovir Alafenamide (TAF)
Absorción				
Tmax (h) una		2,0-4,0	1,5-2,0	0,5-2,0
Efecto de la comida rica en grasas (En relación con el ayuno) b	AUC proporción	1.24 (1.16, 1.33)	0.96 (0.93, 0.99)	1.63 (1.43, 1.85)
	do _{má} x proporción	1.13 (1.06, 1.20)	0.86 (0.78, 0.93)	0.92 (0.73, 1.14)
Distribución				
% A las proteínas plasmáticas humanas		> 99	<4	~ 80
Blood-a-plasma proporción		0.64	0.6	1.0
Eliminación				
t1 / 2 (h) c		17.3 (14.8, 20.7)	10,4 (9,0, 12,0)	0.51 (0.45, 0.62) c
Metabolismo				
Vías metabólicas)		UGT1A1 CYP3A	No es metabolizado significativamente	Anuncio cathepsina (CMSP) CES1 (hepatocitos)
Excreción				
Principal vía de eliminación		Metabolismo	filtración glomerular y tubular activa secreción	Metabolismo
% De la dosis excretada en urinee		35	70	<1
% De la dosis excretada en fecese		60.3	13.7	31.7

células mononucleares de sangre periférica = PBMCs; CES1 = carboxilesterasa 1

- Los valores reflejan la administración de BIKTARVY con o sin alimentos.
- Los valores se refieren a la proporción de la media geométrica [comida rica en grasas / ayuno] en los parámetros de PK y (intervalo de confianza del 90%). comida rica en grasas es de aproximadamente 800 kcal, 50% de grasa.
- t1 / 2 valores se refieren a la mediana (Q1, Q3) terminal de la vida media plasmática. Tenga en cuenta que el metabolito activo de la TAF, difosfato de tenofovir, tiene una vida media de 150-180 horas dentro de las PBMC.
- En vivo*, TAF se hidroliza dentro de las células para formar tenofovir (metabolito principal), que se fosforila a su metabolito activo, difosfato de tenofovir. En estudios *in vitro* han demostrado que TAF se metaboliza a tenofovir por la cathepsina A en PBMCs y macrófagos; y por CES1 en los hepatocitos.
- La dosificación en los estudios de balance de masas: administración de dosis única de BIC [14C]; administración de dosis única de [14C] FTC después de dosificación múltiple de FTC durante diez días; administración de dosis única de TAF [14C].

**Mesa 5 Múltiples Parámetros farmacocinéticos de dosis de BIC, FTC, y TAF
Siguiendo Oral La administración de BIKTARVY en adultos
infectados por el VIH**

Parámetro Media (% CV)	Bictegravir	emtricitabina	tenofovir Alafenamide
$d_{o_{máx}}$ (Microgramos por ml)	6.15 (22.9)	2.13 (34.7)	0.121 (15,4)
AUC _{tau} (Microgramo • h por ml)	102 (26.9)	12,3 (29,2)	0.142 (17,3)
$d_{o_{canal}}$ (Microgramos por ml)	2.61 (35.2)	0.096 (37,4)	N / A

CV = coeficiente de variación; NA = No aplicable

poblaciones específicas

Pacientes con insuficiencia renal

No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de BIC, TAF, o su metabolito tenofovir entre los sujetos con insuficiencia renal grave (CLcr 15 a 29 ml por minuto estimado por el método de Cockcroft-Gault) y sujetos sanos.

Pacientes con insuficiencia hepática

Bictegravir: Clínicamente no se observaron cambios relevantes en la farmacocinética de BIC en sujetos con (Child-Pugh Clase B) insuficiencia hepática moderada.

emtricitabina: La farmacocinética de la FTC no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática; sin embargo, FTC no es metabolizado significativamente por las enzimas del hígado, por lo que el impacto de la insuficiencia hepática debe limitarse.

Tenofovir Alafenamide: No se observaron cambios clínicamente relevantes en la farmacocinética de tenofovir TAF o su metabolito en los sujetos con insuficiencia renal leve o moderada (Child-Pugh clase A y B) insuficiencia hepática [ver Uso en poblaciones específicas (8.7)].

Hepatitis B y / o hepatitis C Coinfección Virus

La farmacocinética de BIC, FTC, y TAF no han sido evaluadas en sujetos coinfectados con hepatitis B y / o virus C.

Los pacientes geriátricos

La farmacocinética de BIC, FTC, y TAF no han sido evaluadas de los ancianos (65 años de edad y mayores). El análisis farmacocinético de la población de sujetos infectados por el VIH en ensayos de fase 3 de BIKTARVY mostró que la

edad no tuvo un efecto clínicamente relevante sobre la exposición de BIC y TAF hasta 74 años de edad [ver Uso en poblaciones específicas (8.5)].

Los pacientes pediátricos

La media de BIC C_{valle} fue menor en 50 pacientes pediátricos 12 años de edad a menos de 18 años y un peso de al menos 35 kg que recibieron BIKTARVY en Trial 1474 relativa a los adultos después de la administración de BIKTARVY, pero no se consideró clínicamente significativo sobre la base de relaciones exposición-respuesta; exposiciones de FTC y TAF en estos pacientes pediátricos fueron similares a las de los adultos (Tabla 6).

Mesa 6 Múltiple Dosis Parámetros PK de BIC, FTC, y TAF Tras la administración oral de BIKTARVY en infectados por el VIH sujetos pediátricos de 12 a menos de 18 años.

Parámetro Media (% CV)	Bictegravira	Emtricitabine b	tenofovir Alafenamide a
d _o ^{máx} (Microgramos por ml)	6.24 (27.1)	2.69 (34.0)	0.133 (70,2)
AUC _{tau} (Microgramo • h por ml)	89,1 (31,0)	13,6 (21,7)	0.196 (50,3)
d _o ^{canal} (Microgramos por ml)	1.78 (44.4)	0.064 (25,0)	N / A

CV = coeficiente de variación; NA = No aplicable

- A partir del análisis de Población de PK de la cohorte 1 de Trial 1474 (n = 50 para BIC; n = 49 para TAF).
- A partir del análisis PK intensivo de la cohorte 1 de Trial 1474 (n = 24).

La media de BIC C_{max}, y las exposiciones de FTC y TAF (AUC_{tau} y C_{max}) alcanzado en 50 pacientes pediátricos entre las edades de 6 a menos de 12 años y un peso mínimo de 25 kg que recibieron BIKTARVY en Trial 1474 fueron mayores que las exposiciones en los adultos; sin embargo, el aumento no se consideró clínicamente significativo como los perfiles de seguridad fueron similares en pacientes adultos y pediátricos (Tabla 7) [ver Uso en poblaciones específicas (8.4)].

Mesa 7 Múltiple Dosis Parámetros PK de BIC, FTC, y TAF Tras la administración oral de BIKTARVY en infectados por el VIH sujetos pediátricos de 6 a menos de 12 años

Parámetro Media (% CV)	Bictegravira	Emtricitabine b	tenofovir Alafenamide a
$d_{o_{máx}}$ (Microgramos por ml)	9.46 (24.3)	3.89 (31.0)	0.205 (44,6)
AUC _{tau} (Microgramo • h por ml)	128 (27.8)	17,6 (36,9)	0.278 (40,3)
$d_{o_{canal}}$ (Microgramos por ml)	2.36 (39.0)	0.227 (323)	N / A

CV = coeficiente de variación; NA = No aplicable

- a. A partir del análisis de Población de PK de la cohorte 2 de Trial 1474 (n = 50 para BIC; n = 47 para TAF).
 b. A partir del análisis PK intensivo de la cohorte 2 de Trial 1474 (n = 25, excepto n = 24 para C_{valle}).

Raza y Género

No se observaron cambios clínicamente relevantes en la farmacocinética de BIC, FTC, y TAF se observaron basan en el género o la raza.

Los estudios de interacción de fármacos

Como BIKTARVY es un régimen completo para el tratamiento de la infección por VIH-1, no se proporciona información completa sobre posibles interacciones fármaco-fármaco con otros agentes antirretrovirales.

BIC es un sustrato de CYP3A y UGT1A1.

BIC es un inhibidor de OCT2 y Mate1. A concentraciones clínicamente relevantes, BIC no es un inhibidor de los transportadores hepáticos OATP1B1, OATP1B3, OCT1, BSEP, transportadores renal OAT1 y OAT3, o CYP (incluyendo CYP3A) o enzimas UGT1A1.

TAF es un sustrato de P-gp y BCRP.

A concentraciones clínicamente relevantes, TAF no es un inhibidor de transportadores de fármacos P-gp, BCRP, transportadores hepáticos OATP1B1, OATP1B3, OCT1, BSEP, transportadores renales OAT1, OAT3, OCT2, Mate1, o CYP (incluyendo CYP3A) o enzimas UGT1A1.

Se llevaron a cabo estudios de interacción fármaco con BIKTARVY o sus componentes. Tablas 8 y 9 se resumen los efectos farmacocinéticos de otros fármacos sobre BIC y TAF, respectivamente. La Tabla 10 resume los efectos farmacocinéticos de BIKTARVY o sus componentes en otras drogas.

Efecto de otros fármacos en los componentes BIKTARVY

Mesa 8 Effect de otros fármacos sobre BIC^{una}

Drogas coadministrado	Dosis de Coadministrado Drogas (mg)	BIC (mg)	Ratio de los parámetros farmacocinéticos de BIC (IC 90%) Media; Sin efecto = 1,00		
			do _{máx}	AUC	do _{min}
Ledipasvir / sofosbuvir (Fed)	90/400 una vez al día	75 una vez al día	0.98 (0.94, 1.03)	1.00 (0.97, 1.03)	1.04 (0.99, 1.09)
rifabutina (En ayuno)	300 una vez al día	75 una vez diario	0.80 (0.67, 0.97)	0.62 (0.53, 0.72)	0.44 (0.37, 0.52)
rifampicina (alimentados)	600 una vez al día	75 sola dosis	0,72 (0.67, 0.78)	0.25 (0.22, 0.27)	N / A
Sofosbuvir / velpatasvir / voxilaprevir (Fed)	400/100 / 100 + 100 voxilaprevirb una vez al día	50 una vez al día	0.98 (0.94, 1.01)	1.07 (1.03, 1.10)	1.10 (1.05, 1.17)
El voriconazol (en ayuno)	300 dos veces al día	75 dosis única	1.09 (0.96, 1.23)	1.61 (1.41, 1.84)	N / A
Máximo antiácido fuerza (simultáneo administración, en ayunas)	20 MLC sola dosis (oral)	50 dosis única	0.20 (0.16, 0.24)	0.21 (0.18, 0.26)	N / A
Máximo antiácido fuerza (2 h después de BIKTARVY en ayunas)	20 MLC sola dosis (oral)	50 dosis única	0.93 (0.88, 1.00)	0.87 (0.81, 0.93)	N / A
Máximo antiácido fuerza (2 h antes BIKTARVY en ayunas)	20 MLC sola dosis (oral)	50 dosis única	0.42 (0.33, 0.52)	0.48 (0.38, 0.59)	N / A
Máximo antiácido fuerza (simultáneo administración, SIGUENOS)	20 MLC sola dosis (oral)	50 dosis única	0.51 (0.43, 0.62)	0.53 (0.44, 0.64)	N / A
Calcio carbonato (simultáneo administración, en ayunas)	1.200 dosis única	50 dosis única	0.58 (0.51, 0.67)	0.67 (0.57, 0.78)	N / A
Calcio carbonato					

(simultáneo administración, SIGUENOS)	1.200 dosis única	50 dosis única	0.90 (0.78, 1.03)	1.03 (0.89, 1.20)	N / A
---------------------------------------	-------------------	----------------	----------------------	----------------------	-------

Drogas coadministrado	Dosis de coadministrado Drogas (mg)	BIC (mg)	Ratio de los parámetros farmacocinéticos de BIC (IC 90%) Media; Sin efecto = 1,00		
			do _{máx}	AUC	do _{min}
fumarato ferroso (administración simultánea, en ayunas)	324 dosis única	50 dosis única	0.29 (0.26, 0.33)	0.37 (0.33, 0.42)	N / A
El fumarato ferroso (administración simultánea, SIGUENOS)	324 dosis única	50 dosis única	0.75 (0.65, 0.87)	0.84 (0.74, 0.95)	N / A

NA = No aplicable

- Todos los estudios de interacción en voluntarios sanos.
- Estudio realizado con voxilaprevir 100 mg adicionales para lograr exposiciones voxilaprevir esperados en pacientes infectados por el VHC.
- antiácido máxima fuerza contenía 80 mg de hidróxido de aluminio, hidróxido de magnesio 80 mg, y 8 mg de simeticona, por ml.
- Tratamiento de referencia administrado bajo condiciones de ayuno.

Mesa 9 Effect de otros fármacos sobre TAF una

Drogas coadministrado	Dosis de coadministrado Drogas (mg)	Tenofovir Alafenamide (mg)	Ratio de los parámetros farmacocinéticos Alafenamide Tenofovir (IC 90%) Media; Sin efecto = 1,00		
			do _{máx}	AUC	do _{min}
carbamazepina	300 dos veces al día	25 solo doseb	0.43 (0.36, 0.51)	0.46 (0.40, 0.54)	N / A
Ledipasvir / sofosbuvir	90/400 una vez al día	25 una vez al día	1.17 (1.00, 1.38)	1.27 (1.19, 1.34)	N / A
Sofosbuvir / velpatasvir / voxilaprevir	400/100/100 100 voxilaprevirc una vez al día	25 una vez al día	1.28 (1.09, 1.51)	1.57 (1.44, 1.71)	N / A

NA = No aplicable

- Todos los estudios de interacción en voluntarios sanos.
- Estudio realizado con alafenamide emtricitabina / tenofovir.
- Estudio realizado con voxilaprevir 100 mg adicionales para lograr exposiciones voxilaprevir esperados en pacientes infectados por el VHC.

Effecto de los componentes BIKTARVY sobre otros fármacos

Mesa 10 Effect de los componentes de BIKTARVY en Otros Drugs

Drogas coadministrado	Dosis de coadministrado Drogas (mg)	BIC (Mg)	TAF (Mg)	Relación entre los parámetros farmacocinéticos se coadministra medio del fármaco (CI 90%); Sin efecto = 1,00		
				do _{máx}	AUC	do _{min}

ledipasvir	90/400 una vez al día	75 una vez al día	25 una vez al día	0.85 (0.81, 0.90)	0.87 (0.83, 0.92)	0.90 (0.84, 0.96)
sofosbuvir				1.11 (1.00, 1.24)	1.07 (1.01, 1.13)	N / A

Drogas coadministrado	Dosis de coadministrado Drogas (mg)	BIC (Mg)	TAF (Mg)	Relación entre los parámetros farmacocinéticos se coadministra medio del fármaco (CI 90%); Sin efecto = 1,00		
				do _{máx}	AUC	do _{min}
GS-331007b				1.10 (1.07, 1.13)	1.11 (1.08, 1.14)	1.02 (0.99, 1.06)
La metformina	500 dos veces al día	50 una vez al día	25 una vez al día	1.28 (1.21, 1.36)	1.39 (1.31, 1.48)	1.36 (1.21, 1.53)
midazolam	2 dosis única	50 una vez al día	25 una vez al día	1.03 (0.87, 1.23)	1.15 (1.00, 1.31)	N / A
norelgestromina	norgestimato 0,180 / 0,215 / 0,250 una vez al día / etinilestradiol 0,025 una vez al día	75 una vez al día	-	1.23 (1.14, 1.32)	1.08 (1.05, 1.10)	1.10 (1.05, 1.15)
norgestrel				1.15 (1.10, 1.21)	1.13 (1.07, 1.19)	1.14 (1.06, 1.22)
Etinilestradiol				1.15 (1.03, 1.27)	1.04 (0.99, 1.10)	1.05 (0.95, 1.14)
norelgestromina	norgestimato 0,180 / 0,215 / 0,250 una vez al día / etinilestradiol 0,025 una vez al día	-	25 una vez daily c	1.17 (1.07,1.26)	1.12 (1.07,1.17)	1.16 (1.08, 1.24)
norgestrel				1.10 (1.02, 1.18)	1.09 (1.01, 1.18)	1.11 (1.03, 1.20)
Etinilestradiol				1.22 (1.15, 1.29)	1.11 (1.07, 1.16)	1.02 (0.92, 1.12)
sertralina	50 dosis única	-	10 una vez daily d	1.14 (0.94, 1.38)	0.93 (0.77, 1.13)	N / A
sofosbuvir	400/100 / 100 + 100E una vez al día	50 una vez al día	25 una vez al día	1.14 (1.04,1.25)	1.09 (1.02, 1.15)	N / A
GS-331007b				1.03 (0.99,1.06)	1.03 (1.00,1.06)	1.01 (0.98, 1.05)
Velpatasvir				0.96 (0.91,1.01)	0.96 (0.90, 1.02)	0.94 (0.88, 1.01)
Voxilaprevir				0.90 (0.76, 1.06)	0.91 (0.80, 1.03)	0.97 (0.88, 1.06)

NA = No aplicable

- Todos los estudios de interacción en voluntarios sanos.
- El predominante metabolito circulante nucleósido de sofosbuvir.
- Estudio realizado con alafenamida emtricitabina / tenofovir.
- Estudio realizado con alafenamida elvitegravir / cobicistat / emtricitabina / tenofovir.

- e. Estudio realizado con voxilaprevir 100 mg adicionales para lograr exposiciones voxilaprevir esperados en pacientes infectados por el VHC.

12.4 Microbiología

Mecanismo de acción

Bictegravir: BIC inhibe la actividad de transferencia de hebra de VIH-1 integrasa (inhibidor de transferencia de la cadena de la integrasa; INSTI), una enzima codificada por VIH-1 que se requiere para la replicación viral. La inhibición de la integrasa impide la integración de lineal VIH-1 de ADN en el ADN genómico anfitrión, el bloqueo de la formación de la VIH-1 provirus y la propagación del virus.

emtricitabina: FTC, un análogo de nucleósido sintético de la citidina, es fosforilada por enzimas celulares para formar emtricitabina 5'-trifosfato. La emtricitabina 5'-trifosfato inhibe la actividad de la transcriptasa inversa del VIH-1 al competir con el sustrato natural desoxicitidina 5 'trifosfato y al ser incorporada en el ADN viral naciente que resulta en la terminación de cadena. La emtricitabina 5'-trifosfato es un inhibidor débil de las ADN polimerasas de mamíferos α , β , ϵ , y el ADN mitocondrial polimerasa γ .

Tenofovir Alafenamide: TAF es un profármaco fosfonamidato de tenofovir (Analógico monofosfato de 2'-desoxiadenosina). La exposición plasmática a TAF permite la permeación en las células y luego TAF es intracelularmente convertido a tenofovir través de la hidrólisis por la catepsina A. Tenofovir posteriormente es fosforilado por quinasas celulares al difosfato metabolito tenofovir activo. El difosfato de tenofovir inhibe el VIH-1 de replicación mediante la incorporación en el ADN viral por la transcriptasa inversa del VIH, que se traduce en de terminación de cadena de ADN. El difosfato de tenofovir es un inhibidor débil de las ADN polimerasas de mamíferos que incluyen mitocondriales y ADN polimerasa y no hay evidencia de toxicidad a las mitocondrias en cultivo celular.

Actividad antiviral en cultivo celular

La combinación triple de BIC, FTC, y TAF no fue antagónico con respecto a la actividad antiviral en cultivo celular.

Bictegravir: La actividad antiviral de BIC contra de laboratorio y aislados clínicos de VIH-1 se evaluó en líneas linfoblastoides celulares, PBMCs, monocitos primaria / células de macrófagos, y CD4 + T-linfocitos. En células MT-4 (linfoblastoide humano línea de células T) con infección aguda con VIH-1 IIIB, la media 50% de concentración eficaz (EC50) fue 2.4 ± 0.4 nM, y el valor EC95 proteína-ajustado fue de 361 nM (0,162 microgramos por ml). BIC muestra la actividad antiviral en activado

PBMCs contra aislados clínicos de los grupos que representan VIH-1 M, N, y O, incluyendo los subtipos A, B, C, D, E, F, y G, con un valor EC50 mediana de 0,55 nM (intervalo de <0,05 a 1,71 nM) . El valor EC50 contra un único VIH-2 aislado fue de 1,1 nM.

emtricitabina: La actividad antiviral de FTC contra de laboratorio y aislados clínicos de VIH-1 se evaluó en líneas de células linfoblastoides T, la línea celular MAGI-CCR5, y PBMCs. En PBMCs agudamente infectada con el VIH-1 subtipos A, B, C, D, E, F y G, el valor mediano EC50 para FTC fue de 9,5 nM (intervalo de 1 a 30

nM) y contra el VIH-2 era 7 nM.

Tenofovir Alafenamide: La actividad antiviral de TAF contra de laboratorio y aislados clínicos de VIH-1 subtipo B se evaluó en líneas de células linfoblastoides, PBMCs, monocitos primaria / macrófagos y linfocitos CD4-T. Los valores de CE50 para TAF variaron desde 2,0 hasta 14,7 nM. TAF muestra actividad antiviral en cultivo celular contra todos los grupos de VIH-1 (M, N, O), incluidos los subtipos A, B, C, D, E, F, y G (valores de CE50 oscilan desde 0,1 con 12 Nm) y cepa específica actividad contra el VIH-2 (valores de CE50 variaron desde 0,9 hasta 2,6 nM).

Resistencia

En cultivo celular

Bictegravir: VIH-1 aislados con susceptibilidad reducida a BIC han sido seleccionados en cultivo celular. En una selección con BIC, una piscina virus surgió expresar sustituciones de aminoácidos M50I y R263K en la integrasa del VIH-1. M50I, R263K, y M50I + R263K sustituciones, cuando se introduce en un virus de tipo salvaje mediante mutagénesis dirigida al sitio, conferidos 1.3-, 2.2- y 2.9 veces susceptibilidad reducida a BIC, respectivamente. En una segunda selección, se detectó aparición de sustituciones de aminoácidos T66I y S153F, y se observaron 0.4-, 1.9-, y 0,5 veces reducciones en la susceptibilidad BIC con T66I, S153F, y T66I + S153F, respectivamente. Además, S24g y E157K sustituciones surgieron durante el proceso de selección.

emtricitabina: VIH-1 aislados con susceptibilidad reducida a FTC fueron seleccionados en cultivo celular y en los sujetos tratados con FTC. susceptibilidad reducida a FTC se asoció con M184V o I sustituciones en el VIH-1 RT.

Tenofovir Alafenamide: VIH-1 aislados con susceptibilidad reducida a TAF fueron seleccionados en cultivo celular. VIH-1 aislados seleccionados por TAF expresó una sustitución K65R en el VIH-1 RT, a veces en presencia de S68N o L429I sustituciones; Además, se observó una sustitución K70E en el VIH-1 RT.

En los ensayos clínicos

En los sujetos sin historia antirretroviral Tratamiento: resistencia genotípica agrupado se realizaron análisis en la línea de base se combina y-tratamiento sobre el VIH-1 aislados de sujetos que recibieron BIKTARVY hasta la semana 48 en los ensayos 1489 y 1490 [véase Estudios clínicos (14.2)] que tenía el VIH-1 RNA mayor que o igual a 200 copias / mL en el momento de fallo confirmado virológica, Semana 48, o principios de la discontinuación del fármaco del estudio. No hay sustituciones de aminoácidos específicos emergieron consistentemente en los 8 sujetos fracaso del tratamiento con los datos de resistencia genotípica evaluables y no pudieron establecer una asociación con la resistencia genotípica BIC. No hubo emergentes del tratamiento NRTI sustituciones asociadas a la resistencia detectados en el fracaso del tratamiento evaluado 8 aislamientos. La resistencia fenotípica análisis de fallo aislados han encontrado factores de cambio en la susceptibilidad al fármaco por debajo de los puntos de corte biológicas o clínicas para BIC, FTC y TFV,

En sujetos con supresión virológica en edad adulta: En 2 ensayos de cambio, Trials 1844 y 1878 [véase Estudios clínicos (14.3)], de VIH-1 los sujetos

virologicamente suprimidos infectadas (n = 572), sólo un sujeto con rebote virológico en el análisis de la resistencia

población tenía en los datos genotípicas y fenotípicas, y 2 rebotes tenido RT genotípica y fenotípica de datos. No hay sujetos tenían VIH-1 con genotípica emergente del tratamiento o de la resistencia fenotípica a BIC, FTC, o TAF.

En supresión virológica en pacientes pediátricos: En el Ensayo 1474 [ver Estudios clínicos (14.4)], dos de los 50 sujetos en la cohorte 1, se evaluaron para el desarrollo de resistencia a través de la semana 48; no hay sustituciones de aminoácidos conocidos por estar asociados con la resistencia a BIC, FTC, o se detectaron TFV. Ninguno de los sujetos en la cohorte 2 cumplieron los criterios de análisis de la resistencia.

Resistencia cruzada

Bictegravir: La resistencia cruzada se ha observado entre INSTIs. La susceptibilidad de BIC se ensayó frente a 64 aislados clínicos que expresa termorresistencias asociado sustituciones conocidas INSTI listados por IAS-EE.UU. (20 con sustituciones individuales y 44 con 2 o más sustituciones). Los aislamientos con una única sustitución de INSTI-resistencia incluyendo E92Q, T97A, Y143C / R, Q148R, y N155H mostró menos de 2 veces susceptibilidad reducida a BIC. Todos los aislados (n = 14) con más de 2,5 veces susceptibilidad reducida a BIC (por encima del punto de corte biológico para BIC) contenida G140A / C / S y sustituciones Q148H / R / K; la mayoría (64,3%, 9/14) tenía un patrón de resistencia INSTI complejo con un L74M adicional INSTI-resistencia sustitución, T97A, o E138A / K. De los aislamientos evaluados contienen G140A / C / sustituciones Q148H / R / K S y en ausencia de sustituciones adicionales INSTI de resistencia, 38. 5% (5/13) mostró una reducción de más de 2,5 veces. Además, el sitio-dirigida virus mutantes con G118R (dolutegravir y raltegravir sustitución emergente del tratamiento) y G118R + T97A tenían 3.4- y 2.8 veces susceptibilidad reducida a BIC, respectivamente.

BIC demostró actividad antiviral equivalente con menos de 2 veces reducciones en la susceptibilidad contra el VIH-1 variantes que expresan sustituciones asociadas con resistencia a NNRTI, NRTIs, y inhibidores de la proteasa, en comparación con el virus de tipo salvaje.

emtricitabina: La resistencia cruzada se ha observado entre los NRTI. virus FTC-resistentes con una sustitución M184V / I en el VIH-1 RT eran resistencia cruzada a lamivudina. VIH-1 aislados que contenían la sustitución K65R RT, seleccionado in vivo por abacavir, didanosina, tenofovir y, demostró susceptibilidad reducida a la inhibición por FTC.

Tenofovir Alafenamide: La resistencia cruzada se ha observado entre los NRTI. resistencia Tenofovir K65R y K70E resultado en una reducción de la susceptibilidad a abacavir, didanosina, emtricitabina, lamivudina y tenofovir. VIH-1 con múltiples sustituciones de análogos de timidina (M41L, D67N, K70R, L210W, T215F / Y, K219Q / E / N / R), o multinucleoside VIH-1 resistente con una mutación de inserción doble T69S o con un complejo de sustitución Q151M incluyendo K65R, mostró susceptibilidad reducida a TAF en cultivo celular.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

Bictegravir

BIC no fue carcinogénico en un 6-meses rasH2 estudio de ratón transgénico en dosis de hasta 100 mg / kg / día en hombres y 300 mg / kg / día en hembras. BIC no fue carcinogénico en un estudio de 2 años en ratas a dosis de hasta 300 mg / kg / día, lo que resultó en las exposiciones de aproximadamente 31 veces la exposición en humanos a la dosis recomendada de BIKTARVY.

BIC no era genotóxico en el ensayo de mutación inversa en bacterias (prueba de Ames), linfoma de ratón o ensayos de micronúcleos de rata.

BIC no afectó la fertilidad, el rendimiento reproductivo o la viabilidad embrionaria en ratas macho y hembra a 29 veces mayor exposición (AUC) que en humanos a la dosis recomendada de BIKTARVY.

emtricitabina

En estudios de carcinogenicidad a largo plazo de FTC, no se encontraron aumentos relacionados con las drogas en la incidencia de tumores en ratones a dosis de hasta 750 mg por kg por día (25 veces la exposición sistémica en humanos a la dosis recomendada de BIKTARVY) o en ratas a dosis hasta 600 mg por kg por día (30 veces la exposición sistémica en humanos a la dosis recomendada de BIKTARVY).

FTC no era genotóxico en el ensayo de mutación inversa en bacterias (prueba de Ames), linfoma de ratón o ensayos de micronúcleo de ratón.

FTC no afectó la fertilidad en ratas macho en aproximadamente 140 veces o en ratones macho y hembra en aproximadamente 60 veces mayor exposición (AUC) que en humanos que recibieron la dosis recomendada de BIKTARVY. La fertilidad fue normal en la descendencia de los ratones expuestos diariamente desde antes de nacer (en el útero) a través de la madurez sexual a exposiciones diarias (AUC) de aproximadamente 60 veces mayor que la exposición humana a la dosis recomendada de BIKTARVY.

tenofovir Alafenamida

Desde TAF se convierte rápidamente en tenofovir y una exposición tenofovir inferior en ratas y ratones se observó después de la administración TAF comparación con la administración TDF, se llevaron a cabo estudios de carcinogenicidad solamente con TDF. estudios de carcinogenicidad oral a largo plazo de TDF en ratones y ratas se realizaron a exposiciones de hasta aproximadamente 10 veces (ratones) y 4 veces (ratas) las observadas en humanos después de una dosis de 300 mg de TDF. La exposición tenofovir en estos estudios fue de aproximadamente 151 veces (ratones) y 51 veces (rata) las observadas en humanos después de la administración de la dosis diaria recomendada de BIKTARVY. En la dosis alta en ratones hembra, adenomas hepáticos se aumentaron a exposiciones tenofovir aproximadamente 151 veces la exposición observada en humanos a la dosis recomendada de BIKTARVY. En ratas, el

estudio fue negativo para hallazgos cancerígenos.

TAF no era genotóxico en el ensayo de mutación inversa en bacterias (prueba de Ames), linfoma de ratón o ensayos de micronúcleos de rata.

No hubo efectos sobre la fertilidad, el apareamiento rendimiento o el desarrollo embrionario temprano cuando TAF se administró a ratas macho a una dosis equivalente a 155 veces la dosis humana de BIKTARVY basado en comparaciones del área de superficie corporal durante 28 días antes del apareamiento y a ratas hembras de 14 días antes del apareamiento hasta el día 7 de gestación.

13.2 Toxicología y / o farmacología animal de

Mínima y ligera infiltración de células mononucleares en la úvea posterior se observó en los perros con una gravedad similar después de la administración tres y nueve meses de TAF; reversibilidad fue visto después de un periodo de recuperación de tres meses. No se observó toxicidad ojo en el perro a exposiciones sistémicas de 7 (TAF) y 14 (tenofovir) veces la exposición observados en los seres humanos con la dosis diaria recomendada de BIKTARVY.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Descripción de Ensayos Clínicos

La eficacia y seguridad de BIKTARVY fueron evaluados en los ensayos se resumen en la Tabla 11.

Mesa 11 Trials llevó a cabo con BIKTARVY en sujetos con VIH-1 Infección

Juicio	Población	Brazos del ensayo (N)	Punto de tiempo (Semana)
Juicio 1489a (NCT 02607930)	Adultos sin antecedentes de tratamiento antirretroviral	BIKTARVY (314) ABC / DTG / 3TC (315)	48
1490a juicio (NCT 02607956)		BIKTARVY (320) DTG + FTC / TAF (325)	48
1844a juicio (NCT 02603120)	adultos suppressedc Virologically-	BIKTARVY (282) ABC / DTG / 3TC (281)	48
juicio 1878b (NCT 02603107)		BIKTARVY (290) ATV o DRV (con cobicistat o ritonavir), además de cualquiera de FTC / TDF o ABC / 3TC (287)	48
Juicio 1474d (cohorte 1) (NCT 02881320)	adolescentes suppressedc Virologically- entre las edades de 12 a menos de 18 años (por lo menos 35 kg)	BIKTARVY (50)	48
Juicio 1474d (cohorte 2) (NCT 02881320)	niños suppressedc Virologically- entre las edades de 6 a menos de 12 años (por lo menos 25 kg)	BIKTARVY (50)	24

- Aleatorizado, doble ciego, controlado con activo.
- Aleatorizado, de etiqueta abierta, ensayo controlado activo.
- HIV-1 RNA menos de 50 copias por ml.
- ensayo abierto.

14.2 Resultados de los ensayos clínicos en pacientes VIH-1 los sujetos sin historia antirretroviral Tratamiento

En el Ensayo 1 489, los sujetos se asignaron al azar en una relación 1: 1 para recibir ya sea BIKTARVY (N = 314) o ABC / DTG / 3TC (600 mg / 50 mg / 300 mg) (N = 315) una vez al día. En el Ensayo 1 490, los sujetos se asignaron al azar en una relación 1: 1 para recibir ya sea BIKTARVY (N = 320) o DTG + FTC / TAF (50 mg + 200 mg / 25 mg) (N = 325) una vez al día.

En el Ensayo 1489, la edad media fue de 34 años (rango 18-71), el 90% eran de sexo masculino, el 57% eran de raza blanca, 36% eran Negro, y 3% eran asiáticos. 22% de los pacientes identificados como latinos / hispanos. La media de plasma de línea de base ARN VIH-1 fue de 4,4 log₁₀ copias / ml (intervalo 1.3 a 6.5). El CD4 + de células recuento basal media fue de 464 células por mm³ (intervalo de 0 a 1.424) y 11% tenían recuentos de células CD4 + de menos de 200 células por mm³. 16% de los

sujetos tenían cargas de la línea de base virales superiores a 100.000 copias por ml.

En el Ensayo 1490, la edad media fue de 37 años (rango 18-77), el 88% eran hombres, el 59% eran de raza blanca, el 31% eran Negro, y el 3% eran asiáticos. 25% de los pacientes identificados como latinos / hispanos. La media de plasma de línea de base ARN VIH-1 fue de 4,4 log₁₀ copias / ml (intervalo

02.03 a 06.06). El CD4 + de células recuento basal media fue de 456 células por mm³ (intervalo de 2 a 1636) y 12% tenían recuentos de células CD4 + de menos de 200 células por mm³. 19% de los sujetos tenían cargas de la línea de base virales superiores a 100.000 copias por ml.

En ambos ensayos, los sujetos fueron estratificados por la línea de base VIH-1 ARN (menos de o igual a 100.000 copias por ml, más de 100.000 copias por ml a menos de o igual a 400.000 copias por ml, o más de 400.000 copias por ml), por recuento de CD4 (menos de 50 células por mm³, 50-199 células por mm³, o mayor que o igual a 200 células por mm³), y por región (US o ex-US).

Los resultados del tratamiento de los ensayos 1489 y 1490 hasta la semana 48 se presentan en la Tabla 12.

Mesa 12 Virologic Resultados del tratamiento aleatorizado en los ensayos 1489 y 1490 en la Semana 48 una en sujetos sin tratamiento antirretroviral Historia

	Trial 1489		Trial 1490	
	BIKTARVY (N = 314)	ABC / DTG / 3TC (N = 315)	BIKTARVY (N = 320)	DTG + FTC / TAF (N = 325)
ARN VIH-1 <50 copias / mL	92%	93%	89%	93%
Diferencia de tratamiento (95% CI) vs. BIKTARVY comparador	-0,6% (-4,8% a 3,6%)		-3,5% (-7,9% a 1,0%)	
HIV-1 RNA ≥ 50 copias / MLB	1%	3%	4%	1%
No Data virológica en la semana 48 Ventana	7%	4%	6%	6%
Descontinuado Estudio de Drogas Debido a AE o Deathc	0	1%	1%	1%
Descontinuado la medicación del ensayo debido a otras razones y Última Disponible ARN VIH-1 <50 copias / MLD	5%	3%	3%	4%
Datos que faltan Durante ventana, pero en la medicación del ensayo	2%	<1%	2%	1%

- Semana 48 ventana estaba entre el día 295 y 378 (ambos inclusive).
- Incluye los sujetos que tenían ≥ 50 copias / mL en la ventana de la semana 48; los sujetos que interrumpieron antes de tiempo debido a la falta o pérdida de eficacia; los sujetos que interrumpieron por razones distintas de un evento adverso (AE), la muerte o la falta o pérdida de eficacia y en el momento de la suspensión viral tenían un valor igual o superior al 50 copias / ml.
- Incluye los sujetos que interrumpieron debido a la AE o la muerte en cualquier punto en el tiempo desde el día 1 a través de la ventana de tiempo si esto no dio lugar a los datos virológicos en tratamiento durante la ventana especificada.
- Incluye sujetos que interrumpieron por razones distintas de un EA, la muerte, o la falta o pérdida de eficacia, por ejemplo, se retiró el consentimiento, la pérdida durante el seguimiento, etc.

Los resultados del tratamiento fueron similares en todos los subgrupos según la

edad, el sexo, la raza, la carga viral basal y basal de CD4 + recuento de células.

En los ensayos 1489 y 1490, el incremento medio desde el inicio en recuento de CD4 + en la semana 48 fue 233 y 229 células por mm³ en el BIKTARVY y grupos ABC / DTG / 3TC,

respectivamente, y 180 y 201 células por mm³ en los grupos BIKTARVY y DTG + FTC / TAF, respectivamente.

14.3 Resultados de los ensayos clínicos en sujetos VIH-1 virológicamente suprimida que cambiaron a BIKTARVY

En el Ensayo 1844, la eficacia y seguridad de pasar de un régimen de DTG + ABC / 3TC o ABC / DTG / 3TC a BIKTARVY se evaluaron en un ensayo aleatorio, doble ciego de suprimido virológicamente (HIV-1 RNA menos de 50 copias por ml) VIH-1 adultos infectados (N = 563, aleatorizado y dosificado). Los sujetos deben haber sido establemente suprimida (HIV-1 RNA menos de 50 copias por ml) sobre su régimen de línea de base durante al menos 3 meses antes de la entrada de prueba y no tenían antecedentes de fracaso del tratamiento. Los sujetos fueron asignados al azar en una relación 1: 1 a cualquiera de los interruptores a BIKTARVY al inicio del estudio (N = 282), o se quedan en su línea de base régimen antirretroviral (N = 281). Los sujetos tenían una edad media de 45 años (rango 20-71), el 89% eran hombres, el 73% eran de raza blanca y el 22% eran Negro. 17% de los sujetos identificados como latinos / hispanos. El recuento basal medio de células CD4 + fue 723 células por mm³ (intervalo de 124 a 2.444).

En el Ensayo 1878, la eficacia y seguridad de la conmutación desde cualquiera ABC / 3TC o FTC / TDF (200/300 mg) más ATV o DRV (dado, ya sea con cobicistat o ritonavir) a BIKTARVY fueron evaluados en un estudio aleatorizado, de etiqueta abierta de suprimidos virológicamente-HIV-1 adultos infectados (N = 577, aleatorizado y dosificado). Los sujetos deben haber sido suprimida de forma estable en su régimen de línea de base durante al menos 6 meses, no debe haber sido tratados previamente con cualquier INSTI, y no tenían antecedentes de fracaso del tratamiento. Los sujetos fueron asignados al azar en una relación 1: 1 a cualquiera de los interruptores a BIKTARVY (N = 290) o permanecen en su línea de base régimen antirretroviral (N = 287). Los sujetos tenían una edad media de 46 años (rango 20-79), el 83% eran hombres, el 66% eran de raza blanca, y el 26% eran Negro. 19% de los sujetos identificados como latinos / hispanos. El recuento basal medio de células CD4 + fue 663 células por mm³ (intervalo de 62 a 2582). Los sujetos fueron estratificados por régimen de tratamiento previo. En la selección, 15% de los sujetos estaban recibiendo ABC / 3TC más ATV o DRV (dada, ya sea con cobicistat o ritonavir) y 85% de los sujetos estaban recibiendo FTC / TDF plus ATV o DRV (dada, ya sea con cobicistat o ritonavir).

Los resultados del tratamiento de los ensayos 1844 y 1878 hasta la semana 48 se presentan en la Tabla 13.

Mesa 13 Virologic resultados de los ensayos 1844 y 1878 en la Semana 48
una en sujetos suprimidas-virologicamente que cambiaron a BIKTARVY

	Trial 1844		Trial 1878	
	BIKTARVY (N = 282)	ABC / DTG / 3TC (N = 281)	BIKTARVY (N = 290)	ATV- o DRV- regimenb basada (N = 287)
HIV-1 RNA ≥ 50 copias / MLC	1%	<1%	2%	2%
Diferencia de tratamiento (95% CI)	0,7% (-1,0% a 2,8%)		0,0% (-2,5% a 2,5%)	
HIV-1 RNA <50 copias / mL	94%	95%	92%	89%
No Data virológica en la semana 48 Ventana	5%	5%	6%	9%
Descontinuado Estudio de Drogas Debido a AE o Muerte y Última Disponible ARN VIH-1 <50 copias / mL	2%	1%	1%	1%
Descontinuado la medicación del ensayo debido a otras razones y Última Disponible ARN VIH-1 <50 copias / MLD	2%	3%	3%	7%
Datos que faltan Durante ventana, pero en la medicación del ensayo	2%	1%	2%	2%

- Semana 48 ventana estaba entre el día 295 y 378 (ambos inclusive).
- ATV da con cobicistat o ritonavir o DRV dada con cobicistat o ritonavir más bien FTC / TDF o ABC / 3TC.
- Incluye los sujetos que tenían ≥ 50 copias / mL en la ventana de la semana 48; los sujetos que interrumpieron antes de tiempo debido a la falta o pérdida de eficacia; los sujetos que interrumpieron por razones diferentes a la falta o pérdida de eficacia y en el momento de la suspensión viral tenían un valor igual o superior al 50 copias / ml.
- Incluye sujetos que interrumpieron por razones distintas de un EA, la muerte, o la falta o pérdida de eficacia, por ejemplo, se retiró el consentimiento, la pérdida durante el seguimiento, etc.

En el Ensayo 1844, los resultados del tratamiento entre los grupos de tratamiento fueron similares en todos los subgrupos por edad, sexo, raza y región. El cambio medio desde el inicio en el recuento de CD4 + en la semana 48 fue -31 células por mm³ en sujetos que cambiaron a BIKTARVY y 4 células por mm³ en los sujetos que se quedaron en ABC / DTG / 3TC.

En el Ensayo 1878, los resultados del tratamiento entre los grupos de tratamiento fueron similares en todos los subgrupos por edad, sexo, raza y región. El cambio medio desde el inicio en el recuento de CD4 + en la semana 48 fue de 25 células por mm³ en pacientes que cambiaron a BIKTARVY y 0 células por mm³ en pacientes

que permanecieron en su régimen de línea de base.

14.4 Resultados de los ensayos clínicos en VIH-1 infectados sujetos pediátricos entre las edades de 6 a menores de 18 años

En el Ensayo 1474, un estudio abierto, único ensayo brazo la eficacia, seguridad y farmacocinética de BIKTARVY en sujetos pediátricos infectados por VIH-1 se evaluaron en virológicamente- adolescentes suprimidas entre las edades de 12 a menos de 18 años que pesa al menos 35 kg (N = 50) y en virológicamente suprimidos los niños entre las edades de 6 a menos de 12 años que pesa al menos 25 kg (N = 50).

Cohorte 1: adolescentes suprimidos virológicamente (12 a menos de 18 años; al menos 35 kg)

Los sujetos en la cohorte 1 tratado con BIKTARVY una vez al día tenían una edad media de 14 años (rango: 12 a 17) y un peso basal medio de 51,7 kg (intervalo: 35 a 123), el 64% eran mujeres, el 27% eran asiáticos y 65 % eran negro. Al inicio del estudio, la mediana del recuento de células CD4 + fue de 750 células por mm³ (intervalo: 337-1207), y CD4 mediana +% fue del 33% (rango: 19% a 45%).

Después de cambiar a BIKTARVY, 98% (49/50) de los sujetos en la cohorte 1 permaneció suprimida (VIH-1 ARN <50 copias / ml) en la semana 48. El cambio medio desde la línea base en el recuento de células CD4 + en la semana 48 fue -22 células por mm³.

Cohorte 2: niños suprimidos virológicamente (6 a menos de 12 años, al menos 25 kg)

Los sujetos en la cohorte 2 tratado con BIKTARVY una vez al día tenían una edad media de 10 años (rango: 6 a 11) y un peso basal medio de 31,9 kg (rango 25 a 69), el 54% eran mujeres, el 22% eran asiáticos y 72 % eran negro. Al inicio del estudio, la mediana del recuento de células CD4 + fue de 898 células por mm³ (intervalo de 390 a 1991) y CD4 mediana +% fue 37% (rango: 19% a 53%).

Después de cambiar a BIKTARVY, 100% (50/50) de los sujetos en la cohorte 2 permaneció suprimida (VIH-1 ARN <50 copias / ml) en la semana 24. El cambio medio desde la línea base en el recuento de células CD4 + en la semana 24 fue -24 células por mm³.

16 PRESENTACIÓN / ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

tabletas BIKTARVY son de color marrón purpúreo,-en forma de cápsula, y la película-Coated con "GSI" grabado en una cara y "9883" en el otro lado. Cada botella contiene 30 tabletas (NDC 61958-2501-1), un desecante de gel de sílice, bobina de poliéster, y se cierra con un cierre a prueba de niños. Cada comprimido BIKTARVY contiene 50 mg de bictegravir (BIC), 200 mg de emtricitabina (FTC), y 25 mg de alafenamida tenofovir (TAF).

Almacenar por debajo de 30 ° C (86 ° F).

- Mantener el contenedor bien cerrado.
- Distribuir únicamente en el recipiente original.

17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

Aconsejar al paciente que lea la etiqueta para el paciente aprobada por la FDA (Información del paciente).

Post-tratamiento de la exacerbación aguda de la hepatitis B en pacientes con coinfección VHB

exacerbaciones agudas graves de hepatitis B han sido reportados en pacientes que están coinfectados con el VHB y VIH-1 y han discontinuado productos que contienen FTC y / o TDF, y del mismo modo se pueden producir con la interrupción de BIKTARVY [ver Advertencias y precauciones (5.1)]. Aconsejar al paciente a no interrumpir BIKTARVY sin informar previamente a su proveedor de atención médica.

Interacciones con la drogas

BIKTARVY puede interactuar con ciertos fármacos; Por lo tanto, aconsejar a los pacientes que informen a su profesional de la salud el uso de cualquier otra prescripción o sin receta medicamentos o productos herbales incluyendo la hierba de San Juan [véase Contraindicaciones (4) e Interacciones farmacológicas (7)].

Síndrome de reconstitución inmune

Asesorar a los pacientes que informen a su proveedor de atención médica de inmediato de cualquier síntoma de infección, ya que en algunos pacientes con infección avanzada por VIH (SIDA), los signos y síntomas de inflamación de infecciones previas pueden ocurrir poco después de iniciar el tratamiento anti-VIH [véase Advertencias y precauciones (5.3)].

Insuficiencia renal

Aconsejar a los pacientes a evitar tomar BIKTARVY con el uso concomitante o reciente de agentes nefrotóxicos. Insuficiencia renal incluyendo casos de insuficiencia renal aguda se ha informado en asociación con el uso de profármacos de tenofovir [véase Advertencias y precauciones (5.4)].

La acidosis láctica y hepatomegalia severa

La acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis, incluyendo casos fatales, han sido reportados con el uso de medicamentos similares a BIKTARVY. Aconsejar a los pacientes que dejen BIKTARVY si desarrollan síntomas clínicos sugestivos de acidosis láctica o hepatotoxicidad pronunciada [véase Advertencias y precauciones (5.5)].

Dosis omitida

Informar a los pacientes que es importante tomar BIKTARVY en un horario regular de dosificación con o sin alimentos y para evitar las dosis que faltan, ya que puede resultar en el desarrollo de la resistencia [ver Dosificación y administración (2.2)].

Registro de embarazos

Informar a los pacientes de que hay un registro de embarazo antirretroviral para monitorear los resultados fetales de mujeres embarazadas expuestas a BIKTARVY [ver Uso en poblaciones específicas (8.1)].

Lactancia

Instruir a las mujeres con infección por VIH-1 no amamantar porque el VIH-1 se puede pasar al bebé en la leche materna [ver Uso en poblaciones específicas (8.2)].

BIKTARVY es una marca registrada de Gilead Sciences, Inc., o sus empresas relacionadas. Todas las demás marcas comerciales mencionadas en este documento son propiedad de sus respectivos dueños.

© 2019 Gilead Sciences, Inc. Todos los derechos reservados.

**Información del paciente
BIKTARVY® (BIK-TIE-uve)
(bictegravir, emtricitabina,
y tenofovir alafenamide)
tabletas**

Importante: Consulte con su médico o farmacéutico acerca de los medicamentos que no deben tomarse con BIKTARVY.

Para obtener más información, consulte “¿Qué debe saber mi profesional de la salud antes de tomar BIKTARVY?”

¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre BIKTARVY? BIKTARVY puede causar efectos secundarios graves, incluyendo:

- **El empeoramiento de la infección por el virus de la hepatitis B. Si usted tiene el virus de la hepatitis B infección (VHB) y toma BIKTARVY, el VHB puede empeorar (brote) si deja de tomar BIKTARVY. Un “ataque de asma” es cuando su infección por VHB vuelve repentinamente de una manera peor que antes.**
 - No se quede sin BIKTARVY. Vuelva a llenar su receta o hable con su médico antes de su BIKTARVY sea acabada.
 - No deje de tomar BIKTARVY sin antes consultar con su médico.
Si deja de tomar BIKTARVY, su médico necesitará chequear su salud a menudo y hacer análisis de sangre regularmente durante varios meses para comprobar su infección por el VHB. Informe a su médico acerca de cualquier síntoma nuevo o inusual que pueda tener después de dejar de tomar BIKTARVY.

Para obtener más información sobre los efectos secundarios, consulte la sección “¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de BIKTARVY?”

¿Cuál es BIKTARVY?

BIKTARVY es un medicamento recetado que se utiliza sin otros anti VIH-1 medicamentos para tratar el virus de inmunodeficiencia humana-1 (VIH-1) en adultos y niños que pesan al menos 55 libras (25 kg):

- que no han recibido anti-VIH-1-medicinas en el pasado, o
- para reemplazar sus actuales anti-VIH-1 medicamentos para las personas cuyo proveedor de atención médica determina que cumplen con ciertos requisitos.

VIH-1 es el virus que causa el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA).

BIKTARVY contiene los medicamentos bictegravir, emtricitabina, y tenofovir alafenamide.

No se sabe si BIKTARVY es segura y eficaz en niños que pesan menos de 55 libras (25 kg).

No tome BIKTARVY si también está tomando un medicamento que contiene:

- dofetilida
- rifampicina

¿Qué le debería decir a mi médico antes de tomar BIKTARVY?

Antes de tomar BIKTARVY, informe a su médico acerca de todas sus condiciones médicas, incluso si:

- tener problemas en el hígado, incluyendo la infección por virus de la hepatitis B
- tiene problemas renales
- si está embarazada o planea quedar embarazada. No se sabe si BIKTARVY puede dañar al feto. Informe a su médico si se queda embarazada durante el tratamiento con BIKTARVY.

Registro de embarazo: Hay un registro de embarazo para las mujeres que toman BIKTARVY durante el embarazo. El objetivo de este registro es recoger información sobre la salud de usted y su bebé. Hable con su médico acerca de cómo puede participar en este registro.

- en período de lactancia o un plan para amamantar. No dé el pecho si se toma BIKTARVY.
 - No debe amamantar si tiene VIH-1, debido al riesgo de transmisión del VIH-1 a su bebé.
 - Al menos uno de los medicamentos en BIKTARVY puede pasar a su bebé en la leche materna. No se sabe si los otros medicamentos en BIKTARVY pueden pasar a la leche materna.

Hable con su médico acerca de la mejor manera de alimentar a su bebé.

Informe a su médico acerca de todos los medicamentos que toma, incluyendo la prescripción y medicamentos de venta libre, antiácidos, laxantes, vitaminas y suplementos de hierbas.

Algunos medicamentos pueden interactuar con BIKTARVY. Mantenga una lista de sus medicamentos y que se muestre a su médico y farmacéutico cuando reciba un nuevo medicamento.

- Puede pedir a su médico o farmacéutico para obtener una lista de los medicamentos que interactúan con BIKTARVY.
- **No empiece una nueva medicina sin antes hablar con su proveedor de atención médica.** Su profesional médico le puede decir si es seguro tomar BIKTARVY con otros medicamentos.

¿Cómo debo tomar BIKTARVY?

- Tome BIKTARVY exactamente como su médico le indica que debe tomar. BIKTARVY se toma por sí mismo (no con otros medicamentos contra el VIH-1) para tratar la infección por VIH-1.
- Tome BIKTARVY 1 hora cada día con o sin alimentos.
- No cambie su dosis o deje de tomar BIKTARVY sin antes consultar con su médico. Permanecer bajo el cuidado de un profesional de la salud durante el tratamiento con BIKTARVY.
- Si toma antiácidos que contienen aluminio o magnesio, tomar BIKTARVY al menos 2 horas antes o 6 horas después de tomar estos antiácidos.
- Si usted toma suplementos o antiácidos que contienen hierro o calcio, tomar BIKTARVY con los alimentos, al mismo tiempo que se toman estos suplementos o antiácidos.
- No se pierda una dosis de BIKTARVY.
- Si se toman en exceso BIKTARVY, llame a su médico o vaya a la sala de urgencias del hospital más cercano.
- Cuando el suministro de BIKTARVY comienza a agotarse, solicite más a su médico o farmacéutico. Esto es muy importante debido a que la cantidad de virus en la sangre puede aumentar si el medicamento se detuvo ni siquiera por un breve periodo de tiempo. El virus puede desarrollar resistencia a BIKTARVY y llegar a ser más difícil de tratar.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de BIKTARVY? BIKTARVY puede causar efectos secundarios graves, incluyendo:

consulte “¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre BIKTARVY?”

- **Los cambios en su sistema inmunitario (síndrome de reconstitución inmune)** puede suceder cuando empiece a tomar medicamentos de VIH-1. Su sistema inmune puede fortalecerse y empezar a luchar contra las infecciones que se han ocultado en su cuerpo por un largo tiempo. Informe a su médico de inmediato si comienza a tener cualquier síntoma nuevo después de comenzar su medicamento para el VIH-1.
- **Nuevos problemas renales o peor, como la insuficiencia renal.** Su médico debe realizar análisis de sangre y de orina para comprobar sus riñones en el arranque y durante el tratamiento con BIKTARVY. Su profesional médico le puede solicitar que deje de tomar BIKTARVY si se presentan problemas nuevos o peores renales.
- **El exceso de ácido láctico en la sangre (acidosis láctica).** El exceso de ácido láctico es una emergencia médica grave pero poco común que puede conducir a la muerte. Informe a su médico de inmediato si tiene estos síntomas: debilidad o siendo más cansado que, dolor habitual muscular inusual, falta de aliento o respiración rápida, dolor de estómago con náuseas y vómitos, frío o en las manos de color azul y los pies, sensación de mareo o aturdimiento o un latido del corazón rápido o anormal.
- **problemas del hígado grave.** En casos raros, problemas hepáticos graves puede ocurrir que puede conducir a la muerte. Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si tiene estos síntomas: piel o la parte blanca de los ojos se torna amarilla, orina oscura “del color del té”, heces de color claro, pérdida de apetito durante varios días o más, náuseas o estómago- dolor en la zona.

Los efectos secundarios más comunes de BIKTARVY son diarrea, náuseas y dolor de cabeza. Estos no son todos los posibles efectos secundarios de BIKTARVY.

Llame a su médico para consejo médico sobre efectos secundarios. Puede reportar efectos secundarios a la FDA al 1-800-FDA-1088.

¿Cómo debo guardar BIKTARVY?

- BIKTARVY Conservar por debajo de 86 ° F (30 ° C).
- Mantenga BIKTARVY en su envase original.
- Mantenga el envase bien cerrado.

Mantenga BIKTARVY y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Información general sobre el uso seguro y eficaz de BIKTARVY.

Los medicamentos se prescriben a veces para fines distintos a los que están incluidos en un folleto de información del paciente. No utilice BIKTARVY para una enfermedad para la cual no fue recetado. No le dé BIKTARVY a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted. Se puede hacerles daño. Si desea más información, hable con su proveedor de atención médica. Puede pedir a su médico o farmacéutico para obtener información sobre BIKTARVY que está escrita para los profesionales de la salud.

Para obtener más información, llame al 1-800-445-3235 o visite www.BIKTARVY.com.

¿Cuáles son los ingredientes de BIKTARVY?

Ingredientes activos: bictegravir, emtricitabina, y tenofovir alafenamide.

Ingredientes inactivos: croscarmelosa de sodio, estearato de magnesio y celulosa microcristalina.

Los comprimidos son de un material de revestimiento que contiene hierro negro, óxido de hierro rojo, polietilenglicol, alcohol polivinílico, talco, y dióxido de titanio recubierto con película.

Fabricado y distribuido por: Gilead Sciences, Inc. Foster City, CA 94404

BIKTARVY es una marca registrada de Gilead Sciences, Inc., o sus empresas relacionadas. Todas las demás marcas comerciales mencionadas en este documento son propiedad de sus respectivos dueños.

© 2019 Gilead Sciences, Inc. Todos los derechos reservados. 210251-GS-001

Esta información del paciente ha sido aprobado por la Food and Drug Administration

06/2019