RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg compresse rivestite con film
Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene bictegravir sodico equivalente a 30 mg di bictegravir, 120 mg di emtricitabina e tenofovir alafenamide fumarato equivalente a 15 mg di tenofovir alafenamide.

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene bictegravir sodico equivalente a 50 mg di bictegravir, 200 mg di emtricitabina e tenofovir alafenamide fumarato equivalente a 25 mg di tenofovir alafenamide.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg compresse rivestite con film

Compressa rosa, a forma di capsula, rivestita con film e con impresso "BVY" su un lato e una linea d'incisione sull'altro lato della compressa. Ogni compressa misura approssimativamente 14 mm × 6 mm. La linea d'incisione serve esclusivamente per agevolarne la rottura al fine di facilitarne la deglutizione e non per dividerla in dosi uguali.

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg compresse rivestite con film

Compressa marrone violacea, a forma di capsula, rivestita con film e con impresso "GSI" su un lato e "9883" sull'altro lato della compressa. Ogni compressa misura approssimativamente 15 mm x 8 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Biktarvy è indicato per il trattamento dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana di tipo 1 (HIV-1) in pazienti adulti e pediatrici di età pari o superiore a 2 anni e con peso corporeo di almeno 14 kg senza evidenza presente o passata di resistenza virale alla classe degli inibitori dell'integrasi, a emtricitabina o a tenofovir (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia deve essere avviata da un medico con esperienza nel campo dell'infezione da HIV.

Posologia

Pazienti pediatrici di età pari o superiore a 2 anni e con peso corporeo di almeno 14 kg e inferiore a 25 kg
Una compressa da 30 mg/120 mg/15 mg da assumere una volta al giorno.

Pazienti adulti e pediatrici con peso corporeo di almeno 25 kg
Una compressa da 50 mg/200 mg/25 mg da assumere una volta al giorno.

Dosi dimenticate
Se il paziente dimentica una dose di Biktarvy entro 18 ore dall'ora abituale di assunzione, deve assumere Biktarvy al più presto, e proseguire con lo schema di dosaggio abituale. Se il paziente dimentica una dose di Biktarvy per oltre 18 ore, non deve assumere la dose dimenticata e deve proseguire semplicemente con lo schema di dosaggio abituale.

Se il paziente vomita entro 1 ora dall'assunzione di Biktarvy, deve assumere un'altra compressa. Se un paziente vomita dopo più di 1 ora dall'assunzione di Biktarvy, non ha bisogno di assumere un'altra dose di Biktarvy fino alla dose successiva normalmente programmata

Popolazioni speciali

Anziani
Non è necessario alcun aggiustamento della dose di Biktarvy nei pazienti con età ≥ 65 anni (vedere paragrafi 4.8 e 5.2)

Compromissione epatica
Non è necessario alcun aggiustamento della dose di Biktarvy nei pazienti con compromissione epatica lieve (Child-Pugh classe A) o moderata (Child-Pugh classe B). Biktarvy non è stato studiato nei pazienti con compromissione epatica severa (Child-Pugh classe C); pertanto, l'uso di Biktarvy non è raccomandato nei pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione renale
Non è necessario alcun aggiustamento della dose di Biktarvy nei pazienti con con peso corporeo ≥ 35 kg con clearance stimata della creatinina (CrCl) ≥ 30 mL/min.

Nei pazienti adulti con nefropatia allo stadio terminale (clearance stimata della creatinina < 15 mL/minuto), sottoposti a emodialisi cronica, non è necessario alcun adattamento della dose di Biktarvy. Tuttavia, in tali pazienti, Biktarvy deve essere generalmente evitato e utilizzato solo se i potenziali benefici sono considerati superiori ai potenziali rischi (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Nei giorni dell'emodialisi, Biktarvy deve essere somministrato dopo il completamento del trattamento emodialitico.

Nei pazienti con clearance stimata della creatinina ≥ 15 mL/min e < 30 mL/min, o < 15 mL/min, non sottoposti a emodialisi cronica, l'inizio di una terapia con Biktarvy deve essere evitato poiché la sicurezza di Biktarvy in queste popolazioni non è stata stabilita (vedere paragrafo 5.2).

Per i pazienti con peso corporeo < 35 kg con compromissione renale o i pazienti pediatrici di età inferiore a 18 anni con nefropatia allo stadio terminale, non sono disponibili dati clinici per formulare delle raccomandazioni posologiche.

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia di Biktarvy nei bambini di età inferiore a 2 anni o con peso corporeo inferiore a 14 kg non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Uso orale.

Biktarvy può essere preso con o senza cibo (vedere paragrafo 5.2).
A causa del gusto amaro, si raccomanda di non masticare o frantumare le compresse rivestite con film. Per i pazienti che non sono in grado di deglutire la compressa intera, questa può essere divisa a metà e le due parti possono essere assunte una dopo l'altra, assicurandosi che venga assunta l'intera dose immediatamente.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Co-somministrazione con rifampicina ed erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Pazienti con co-infezione da HIV e virus dell'epatite B o C

I pazienti con epatite cronica B o C sottoposti a trattamento con terapia antiretrovirale presentano un rischio maggiore di reazioni avverse epatiche gravi e potenzialmente fatali.

Esistono dati limitati sulla sicurezza e sull'efficacia di Biktarvy in pazienti con infezione da HIV-1 e virus dell'epatite C (HCV).

Biktarvy contiene tenofovir alafenamide, che è attivo contro il virus dell'epatite B (HBV).

Nei pazienti con co-infezione da HIV e HBV, l'interruzione della terapia con Biktarvy può essere associata a gravi esacerbazioni acute dell'epatite. I pazienti con co-infezione da HIV e HBV che hanno interrotto la somministrazione di Biktarvy devono essere tenuti sotto stretta osservazione, con un *follow up* sia clinico che di laboratorio, per almeno diversi mesi dopo l'interruzione del trattamento.

Malattia epatica

La sicurezza e l'efficacia di Biktarvy in pazienti con significative alterazioni epatiche al basale non sono state stabilite.

Pazienti con disfunzioni epatiche preesistenti, compresa l'epatite cronica attiva, durante la terapia antiretrovirale di associazione (*combination antiretroviral therapy*, CART) mostrano un aumento nella frequenza delle alterazioni della funzionalità epatica e dovrebbero essere controllati secondo la comune pratica clinica. Se si manifesta un peggioramento della malattia epatica in tali pazienti, si deve prendere in considerazione l'eventualità di interrompere o sospendere il trattamento.

Peso e parametri metabolici

Durante la terapia antiretrovirale si può verificare un aumento del peso e dei livelli ematici dei lipidi e del glucosio. Tali cambiamenti potrebbero in parte essere correlati al controllo della malattia e allo stile di vita. Per i lipidi e il peso, in alcuni casi vi è evidenza di un effetto del trattamento. Per il monitoraggio dei livelli dei lipidi ematici e del glucosio si fa riferimento alle linee guida stabilite per il trattamento dell'HIV. I disturbi del metabolismo lipidico devono essere gestiti in maniera clinicamente appropriata.

Disfunzione mitocondriale dopo esposizione *in utero*

Gli analoghi nucleos(t)idici possono influire sulla funzione mitocondriale a livelli variabili, più pronunciati con stavudina, didanosina e zidovudina. Ci sono state segnalazioni di disfunzione mitocondriale in neonati HIV-negativi esposti, *in utero* e/o dopo la nascita, ad analoghi nucleosidici; queste riguardavano prevalentemente regimi terapeutici contenenti zidovudina. Le principali reazioni avverse riportate sono disturbi ematologici (anemia, neutropenia) e disturbi del metabolismo

(iperlattatemia, iperlipasemia). Questi eventi sono stati spesso transitori. Raramente sono stati riportati disordini neurologici ad insorgenza tardiva (ipertonia, convulsione, comportamento anormale). Non è noto attualmente se tali disordini neurologici siano transitori o permanenti. Questi risultati devono essere tenuti in considerazione per qualsiasi bambino esposto *in utero* ad analoghi nucleos(t)idici che presenta manifestazioni cliniche severe di eziologia non nota, in particolare manifestazioni neurologiche. Questi risultati non modificano le attuali raccomandazioni nazionali di usare una terapia antiretrovirale nelle donne in gravidanza al fine di prevenire la trasmissione verticale dell'HIV.

Sindrome da riattivazione immunitaria

In pazienti con infezione da HIV in grave deficienza immunitaria al momento dell'inizio della CART, può insorgere una reazione infiammatoria a patogeni opportunisti asintomatici o residuali, causando condizioni cliniche serie, o il peggioramento dei sintomi. Tipicamente, tali reazioni sono state osservate entro le primissime settimane o mesi dall'inizio della CART. Esempi rilevanti includono le retiniti da citomegalovirus, le infezioni micobatteriche generalizzate e/o focali e la polmonite da *Pneumocystis jirovecii*. Qualsiasi sintomo infiammatorio deve essere valutato e deve essere instaurato un trattamento, quando necessario.

Nell'ambito della riattivazione immunitaria sono state segnalate anche malattie autoimmuni (come la malattia di Graves e l'epatite autoimmune); tuttavia, il tempo alla comparsa di tali patologie è risultato più variabile e questi eventi possono manifestarsi molti mesi dopo l'inizio del trattamento.

Infezioni opportunistiche

I pazienti devono essere informati che Biktarvy o qualsiasi altra terapia antiretrovirale non cura l'infezione da HIV e che i pazienti possono comunque sviluppare infezioni opportunistiche e altre complicanze dell'infezione da HIV. Pertanto, i pazienti devono essere tenuti sotto stretta osservazione clinica da parte di medici esperti nel trattamento di pazienti con malattie associate all'HIV.

Osteonecrosi

Sebbene l'eziologia sia considerata multifattoriale (compreso l'impiego di corticosteroidi, il consumo di alcol, l'immunosoppressione severa, un più elevato indice di massa corporea), sono stati riportati casi di osteonecrosi soprattutto nei pazienti con malattia da HIV in stadio avanzato e/o esposti per lungo tempo alla CART. Ai pazienti deve essere raccomandato di rivolgersi al medico in caso di comparsa di fastidi, dolore e rigidità alle articolazioni o difficoltà nel movimento.

Nefrotossicità

Nell'esperienza successiva all'immissione in commercio sono stati segnalati casi di compromissione renale, tra cui insufficienza renale acuta e tubulopatia renale prossimale con i medicinali contenenti tenofovir alafenamide. Un potenziale rischio di nefrotossicità dovuto all'esposizione cronica a bassi livelli di tenofovir in seguito alla somministrazione di tenofovir alafenamide non può essere escluso (vedere paragrafo 5.3).

In tutti i pazienti, si raccomanda la valutazione della funzionalità renale prima o all'inizio della terapia con Biktarvy e il monitoraggio durante la terapia, come clinicamente appropriato. Nei pazienti che manifestano riduzioni significative della funzionalità renale o segni di tubulopatia renale prossimale deve essere considerata l'interruzione del trattamento con Biktarvy.

Pazienti con nefropatia allo stadio terminale sottoposti a emodialisi cronica

Biktarvy deve essere generalmente evitato, ma può essere utilizzato negli adulti con nefropatia allo stadio terminale (CrCl stimata < 15 mL/min), sottoposti a emodialisi cronica, se i potenziali benefici superano i potenziali rischi (vedere paragrafo 4.2). In uno studio condotto usando emtricitabina + tenofovir alafenamide in combinazione con elvitegravir + cobicistat come compressa di associazione a dose fissa (E/C/F/TAF), in adulti infetti da HIV-1 con nefropatia allo stadio

terminale (CrCl stimata < 15 mL/min), sottoposti a emodialisi cronica, l'efficacia è stata mantenuta per 96 settimane, ma l'esposizione a emtricitabina è stata notevolmente maggiore rispetto ai pazienti con funzione renale normale. L'efficacia è stata mantenuta anche nella fase di estensione dello studio, nella quale 10 pazienti sono passati a Biktarvy per 48 settimane. Sebbene non siano state identificate reazioni avverse aggiuntive, le implicazioni dell'aumentata esposizione a emtricitabina restano incerte (vedere paragrafi 4.8 e 5.2).

Co-somministrazione con altri medicinali o integratori

Biktarvy non deve essere co-somministrato simultaneamente con antiacidi, medicinali assunti per via orale o integratori contenenti magnesio, alluminio, zinco o ferro in condizioni di digiuno. Biktarvy deve essere somministrato almeno 2 ore prima, oppure con del cibo 2 ore dopo, l'assunzione di antiacidi, medicinali per via orale o integratori contenenti magnesio e/o alluminio. Biktarvy deve essere sempre somministrato almeno 2 ore prima dell'assunzione di integratori di ferro e/o zinco, o assunto insieme a questi ultimi con del cibo (vedere paragrafo 4.5).

Nelle pazienti in gravidanza, si raccomanda un aggiustamento della dose in caso di co-somministrazione con antiacidi, medicinali orali o integratori contenenti cationi polivalenti (vedere paragrafo 4.5).

Alcuni medicinali non sono raccomandati per la co-somministrazione con Biktarvy: atazanavir, carbamazepina, ciclosporina (uso e.v. od orale), oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoina, rifabutina, rifapentina o sucralfato.

Biktarvy non deve essere co-somministrato con altri medicinali antiretrovirali.

Popolazione pediatrica

Nei pazienti di età compresa tra 3 e < 12 anni che hanno ricevuto medicinali contenenti tenofovir alafenamide per 48 settimane sono state riportate riduzioni della densità minerale ossea (*bone mineral density,* BMD ≥ 4%) della colonna vertebrale e di tutto il corpo esclusa la testa (*total body less head*, TBLH) (vedere paragrafo 4.8). Gli effetti a lungo termine delle alterazioni della BMD sulla crescita ossea, incluso il rischio di frattura, sono incerti. Si raccomanda un approccio multidisciplinare per stabilire il monitoraggio appropriato durante il trattamento.

Eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

Biktarvy non deve essere somministrato in concomitanza con medicinali contenenti tenofovir alafenamide, tenofovir disoproxil, lamivudina o adefovir dipivoxil utilizzati per il trattamento dell'infezione da HBV.

Bictegravir

Bictegravir è un substrato di CYP3A e UGT1A1. La somministrazione concomitante di bictegravir e di medicinali che inducono fortemente sia il CYP3A che l'UGT1A1, come la rifampicina o l'erba di San Giovanni, può ridurre significativamente le concentrazioni plasmatiche di bictegravir, il che può causare una perdita dell'effetto terapeutico di Biktarvy e lo sviluppo di resistenza; pertanto, la somministrazione concomitante è controindicata (vedere paragrafo 4.3). La somministrazione concomitante di bictegravir con medicinali che inibiscono fortemente sia il CYP3A che l'UGT1A1,

come atazanavir, può aumentare significativamente le concentrazioni plasmatiche di bictegravir; pertanto, la co-somministrazione non è raccomandata.

Bictegravir è sia un substrato della P-gp sia un substrato della BCRP. La rilevanza clinica di questa caratteristica non è stata stabilita. Pertanto, si raccomanda cautela quando bictegravir è combinato con medicinali noti per inibire la P-gp e/o la BCRP (per es., macrolidi, ciclosporina, verapamil, dronedarone, glecaprevir/pibrentasvir) (vedere anche la tabella di seguito).

Bictegravir inibisce il trasportatore di cationi organici 2 (OCT2) e il trasportatore per l'estrusione di farmaci e tossine 1 (MATE1) *in vitro*. La co-somministrazione di Biktarvy con la metformina, substrato di OCT2 e MATE1, non ha determinato un aumento clinicamente significativo dell'esposizione a metformina. Biktarvy può essere co-somministrato con substrati di OCT2 e MATE1.

Bictegravir non è un inibitore o un induttore del CYP *in vivo*.

Emtricitabina

Studi *in vitro* e studi farmacocinetici clinici di interazione farmacologica hanno evidenziato che il rischio potenziale di interazioni mediate da CYP tra emtricitabina e altri medicinali è basso. La co-somministrazione di emtricitabina con medicinali eliminati tramite secrezione tubulare attiva può aumentare le concentrazioni di emtricitabina e/o del medicinale co-somministrato. I medicinali che riducono la funzione renale possono aumentare le concentrazioni di emtricitabina.

Tenofovir alafenamide

Tenofovir alafenamide è trasportato dalla P-glicoproteina (P-gp) e dalla proteina di resistenza del carcinoma mammario (*breast cancer resistance protein*, BCRP). La somministrazione concomitante di Biktarvy con medicinali che influenzano fortemente l'attività di P-gp e BCRP può portare a cambiamenti nell'assorbimento di tenofovir alafenamide. I medicinali che inducono l'attività della P-gp (per es., rifabutina, carbamazepina, fenobarbital) ridurrebbero l'assorbimento di tenofovir alafenamide, con conseguente riduzione della concentrazione plasmatica di tenofovir alafenamide, che può determinare la perdita dell'effetto terapeutico di Biktarvy e lo sviluppo di resistenza. La co-somministrazione di Biktarvy con altri medicinali che inibiscono l'attività della P-gp e della BCRP può aumentare l'assorbimento e la concentrazione plasmatica di tenofovir alafenamide.

Tenofovir alafenamide non è un inibitore o induttore di CYP3A *in vivo*.

Altre interazioni

Le interazioni tra Biktarvy o il/i suoi singoli componenti e i medicinali co-somministrati sono elencate nella Tabella 1 in basso (l'incremento è indicato come "↑", la riduzione come "↓", nessuna variazione come "↔"; tutti i limiti di assenza di effetto sono compresi tra il 70% e il 143%).

Tabella 1: Interazioni tra Biktarvy o il/i suo/i singolo/i componente/i e altri medicinali

Medicinale per area terapeutica/ possibile meccanismo di interazione	**Effetti sui livelli del medicinale. Variazione percentuale media di AUC, C_{max}, C_{min}**	**Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Biktarvy**
PRODOTTI FITOTERAPICI		
Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) (Induzione di CYP3A, UGT1A1 e P-gp)	Interazione non studiata con alcuno dei componenti di Biktarvy. La co-somministrazione può ridurre le concentrazioni plasmatiche di bictegravir e tenofovir alafenamide.	La co-somministrazione di Biktarvy con l'erba di San Giovanni è controindicata, a causa dell'effetto dell'erba di San Giovanni sul componente bictegravir di Biktarvy.

Medicinale per area terapeutica/ possibile meccanismo di interazione	Effetti sui livelli del medicinale. Variazione percentuale media di AUC, C_{max}, C_{min}	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Biktarvy
ANTI-INFETTIVI		
Antimicobatterici		
Rifampicina (600 mg una volta al giorno), Bictegravir[1] (Induzione di CYP3A, UGT1A1 e P-gp)	Bictegravir: AUC: ↓ 75% C_{max}: ↓ 28% Interazione non studiata con tenofovir alafenamide. La co-somministrazione di rifampicina può far diminuire le concentrazioni plasmatiche di tenofovir alafenamide.	La co-somministrazione è controindicata a causa dell'effetto della rifampicina sul componente bictegravir di Biktarvy.
Rifabutina (300 mg una volta al giorno), Bictegravir[1] (Induzione di CYP3A e P-gp)	Bictegravir: AUC: ↓ 38% C_{min}: ↓ 56% C_{max}: ↓ 20% Interazione non studiata con tenofovir alafenamide. La co-somministrazione di rifabutina può far diminuire le concentrazioni plasmatiche di tenofovir alafenamide.	La co-somministrazione non è raccomandata a causa della prevista diminuzione del tenofovir alafenamide.
Rifapentina (Induzione di CYP3A e P-gp)	Interazione non studiata con alcuno dei componenti di Biktarvy. La co-somministrazione di rifapentina può far diminuire le concentrazioni plasmatiche di bictegravir e tenofovir alafenamide.	La co-somministrazione non è raccomandata
Agenti antivirali diretti contro l'HIV-1		
Atazanavir (300 mg una volta al giorno), cobicistat (150 mg una volta al giorno), bictegravir[1] (Inibizione di CYP3A, UGT1A1 e P-gp/BCRP)	Bictegravir: AUC: ↑ 306% C_{max}: ↔	La co-somministrazione non è raccomandata
Atazanavir (400 mg una volta al giorno), bictegravir[1] (Inibizione di CYP3A e UGT1A1)	Bictegravir: AUC: ↑ 315% C_{max}: ↔	

Medicinale per area terapeutica/ possibile meccanismo di interazione	Effetti sui livelli del medicinale. Variazione percentuale media di AUC, C_{max}, C_{min}	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Biktarvy
Agenti antivirali diretti contro il virus dell'epatite C		
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg una volta al giorno), bictegravir/emtricitabina/ tenofovir alafenamide[2]	Bictegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Tenofovir alafenamide: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Ledipasvir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Metabolita di sofosbuvir GS-331007: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔	In caso di co-somministrazione non è necessario alcun aggiustamento della dose.

Medicinale per area terapeutica/ possibile meccanismo di interazione	Effetti sui livelli del medicinale. Variazione percentuale media di AUC, C_{max}, C_{min}	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Biktarvy
Sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir (400/100/100+100 mg[3] una volta al giorno), bictegravir/emtricitabina/ tenofovir alafenamide (Inibizione di P-gp/BCRP)	Bictegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Tenofovir alafenamide: AUC: ↑ 57% C_{max}: ↑ 28% Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Metabolita di sofosbuvir GS-331007: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Voxilaprevir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔	In caso di co-somministrazione non è necessario alcun aggiustamento della dose.
Antifungini		
Voriconazolo (300 mg due volte al giorno), Bictegravir[1] (Inibizione di CYP3A)	Bictegravir: AUC: ↑ 61% C_{max}: ↔	In caso di co-somministrazione non è necessario alcun aggiustamento della dose.
Itraconazolo Posaconazolo (Inibizione di P-gp/BCRP)	Interazione non studiata con alcuno dei componenti di Biktarvy. La co-somministrazione di itraconazolo o posaconazolo può aumentare le concentrazioni plasmatiche di bictegravir.	
Macrolidi		
Azitromicina Claritromicina (Inibizione della P-gp)	Interazione non studiata. La co-somministrazione di azitromicina o claritromicina può aumentare le concentrazioni plasmatiche di bictegravir.	Si raccomanda cautela a causa dell'effetto potenziale di questi medicinali sulla componente bictegravir di Biktarvy.
ANTICONVULSIVANTI		
Carbamazepina (titolata da 100 mg a 300 mg due volte al giorno), emtricitabina/tenofovir alafenamide[4] (Induzione di CYP3A, UGT1A1 e P-gp)	Tenofovir alafenamide: AUC: ↓ 54% C_{max}: ↓ 57% Interazione non studiata con bictegravir. La somministrazione concomitante di carbamazepina può ridurre le concentrazioni plasmatiche di bictegravir.	La co-somministrazione non è raccomandata.

Medicinale per area terapeutica/ possibile meccanismo di interazione	Effetti sui livelli del medicinale. Variazione percentuale media di AUC, C_{max}, C_{min}	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Biktarvy
Oxcarbazepina Fenobarbital Fenitoina (Induzione di CYP3A, UGT1A1, e P-gp)	Interazione non studiata con alcuno dei componenti di Biktarvy. La somministrazione concomitante di oxcarbazepina, fenobarbital o fenitoina può ridurre le concentrazioni plasmatiche di bictegravir e tenofovir alafenamide.	La co-somministrazione non è raccomandata.
ANTIACIDI, INTEGRATORI E MEDICINALI TAMPONATI		
Sospensione di antiacidi contenenti magnesio/alluminio (20 mL singola dose[5])/ Bictegravir (chelazione con cationi polivalenti)	Bictegravir (sospensione antiacida 2 ore prima, a digiuno): AUC: ↓ 52% C_{max}: ↓ 58% Bictegravir (sospensione antiacida 2 ore dopo, a digiuno): AUC: ↔ C_{max}: ↔ Bictegravir (somministrazione simultanea, a digiuno): AUC: ↓ 79% C_{max}: ↓ 80% Bictegravir (somministrazione simultanea, con del cibo): AUC: ↓ 47% C_{max}: ↓ 49%	*Per le pazienti non in gravidanza:* Biktarvy non deve essere assunto contemporaneamente con antiacidi o integratori contenenti magnesio e/o alluminio a causa della prevista riduzione sostanziale dell'esposizione a bictegravir (vedere paragrafo 4.4). Biktarvy deve essere somministrato almeno 2 ore prima, oppure con del cibo 2 ore dopo, l'assunzione di antiacidi o integratori contenenti magnesio e/o alluminio. *Per le pazienti in gravidanza:* Biktarvy deve essere somministrato almeno 2 ore prima oppure 6 ore dopo l'assunzione di antiacidi o integratori contenenti alluminio e/o magnesio, con o senza cibo.
Zinco (chelazione con cationi polivalenti)	Interazione non studiata con alcuno dei componenti di Biktarvy. La somministrazione concomitante può ridurre le concentrazioni plasmatiche di bictegravir.	*Per le pazienti non in gravidanza:* Biktarvy deve essere somministrato almeno 2 ore prima dell'assunzione di medicinali per via orale o integratori contenenti zinco, o assunto insieme in qualsiasi momento con del cibo. *Per le pazienti in gravidanza:* Biktarvy deve essere somministrato almeno 2 ore prima oppure 6 ore dopo l'assunzione di medicinali per via orale o integratori contenenti zinco. In alternativa, Biktarvy e medicinali per via orale o integratori contenenti zinco possono essere assunti insieme in qualsiasi momento con del cibo.

Medicinale per area terapeutica/ possibile meccanismo di interazione	**Effetti sui livelli del medicinale. Variazione percentuale media di AUC, C_{max}, C_{min}**	**Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Biktarvy**
Fumarato ferroso (324 mg singola dose), Bictegravir (chelazione con cationi polivalenti)	Bictegravir (somministrazione simultanea, a digiuno): AUC: ↓ 63% C_{max}: ↓ 71% Bictegravir (somministrazione simultanea, con del cibo): AUC: ↔ C_{max}: ↓ 25%	*Per le pazienti non in gravidanza:* Biktarvy deve essere somministrato almeno 2 ore prima dell'assunzione di medicinali per via orale o integratori contenenti ferro, o assunto insieme in qualsiasi momento con del cibo. *Per le pazienti in gravidanza:* Biktarvy deve essere somministrato almeno 2 ore prima oppure 6 ore dopo l'assunzione di medicinali per via orale o integratori contenenti ferro. In alternativa, Biktarvy e medicinali per via orale o integratori contenenti ferro possono essere assunti insieme in qualsiasi momento con del cibo.
Carbonato di calcio (1200 mg singola dose), Bictegravir (chelazione con cationi polivalenti)	Bictegravir (somministrazione simultanea, a digiuno): AUC: ↓ 33% C_{max}: ↓ 42% Bictegravir (somministrazione simultanea, con del cibo): AUC: ↔ C_{max}: ↔	*Per le pazienti non in gravidanza:* Biktarvy e medicinali per via orale o integratori contenenti calcio possono essere assunti insieme, con o senza cibo. *Per le pazienti in gravidanza:* Biktarvy deve essere somministrato almeno 2 ore prima oppure 6 ore dopo l'assunzione di medicinali per via orale o integratori contenenti calcio. In alternativa, Biktarvy e medicinali per via orale o integratori contenenti calcio possono essere assunti insieme in qualsiasi momento con del cibo.
Sucralfato (chelazione con cationi polivalenti)	Interazione non studiata con alcuno dei componenti di Biktarvy. La co-somministrazione può ridurre le concentrazioni plasmatiche di bictegravir.	La co-somministrazione non è raccomandata
ANTIDEPRESSIVI		
Sertralina (50 mg singola dose), tenofovir alafenamide[6]	Tenofovir alafenamide: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Sertralina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Non è attesa alcuna interazione con bictegravir ed emtricitabina	In caso di co-somministrazione non è necessario alcun aggiustamento della dose.

Medicinale per area terapeutica/ possibile meccanismo di interazione	Effetti sui livelli del medicinale. Variazione percentuale media di AUC, C_{max}, C_{min}	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Biktarvy
IMMUNOSOPPRESSORI		
Ciclosporina (uso e.v. od orale) (inibizione della P-gp)	Interazione non studiata con alcuno dei componenti di Biktarvy. Si prevede che la co-somministrazione di ciclosporina (uso e.v. od orale) aumenti le concentrazioni plasmatiche di bictegravir e tenofovir alafenamide.	La co-somministrazione di ciclosporina (uso e.v. od orale) non è raccomandata. Se è necessaria la combinazione, si raccomanda il monitoraggio clinico e biologico, in particolare della funzione renale.
ANTIDIABETICI ORALI		
Metformina (500 mg due volte al giorno), bictegravir/emtricitabina/ tenofovir alafenamide (Inibizione di OCT2/MATE1)	Metformina: AUC: ↑ 39% C_{min}: ↑ 36% C_{max}: ↔	In caso di co-somministrazione non è necessario alcun aggiustamento della dose in pazienti con funzione renale normale. Nei pazienti con insufficienza renale moderata, si deve considerare uno stretto monitoraggio quando si inizia la somministrazione concomitante di bictegravir con metformina, a causa dell'aumentato rischio di acidosi lattica in questi pazienti. Se necessario, deve essere preso in considerazione un aggiustamento della dose di metformina.
CONTRACCETTIVI ORALI		
Norgestimato (0,180/0,215/0,250 mg una volta al giorno)/ etinilestradiolo (0,025 mg una volta al giorno), bictegravir[1]	Norelgestromina: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔	In caso di co-somministrazione non è necessario alcun aggiustamento della dose.
Norgestimato (0,180/0,215/0,250 mg una volta al giorno), etinilestradiolo (0,025 mg una volta al giorno), emtricitabina/tenofovir alafenamide[4]	Norgestrel: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Etinilestradiolo: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔	
SEDATIVI/IPNOTICI		
Midazolam (2 mg, sciroppo orale, dose singola), bictegravir/emtricitabina/ tenofovir alafenamide	Midazolam: AUC: ↔ C_{max}: ↔	In caso di co-somministrazione non è necessario alcun aggiustamento della dose.

1 Questo studio è stato condotto usando bictegravir 75 mg dose singola
2 Questo studio è stato condotto usando bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamide 75/200/25 mg una volta al giorno
3 Studio condotto usando voxilaprevir 100 mg aggiuntivo per raggiungere l'esposizione a voxilaprevir attesa nei pazienti con infezione da HCV.
4 Questo studio è stato condotto usando emtricitabina/tenofovir alafenamide 200/25 mg una volta al giorno
5 Antiacido a concentrazione massima contenente 80 mg di idrossido di alluminio, 80 mg di idrossido di magnesio, e 8 mg di simeticone per mL
6 Questo studio è stato condotto usando elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamide 150/150/200/10 mg una volta al giorno

Sulla base degli studi di interazione farmacologica condotti con Biktarvy o con i suoi componenti, non si prevedono interazioni farmacologiche clinicamente significative con: amlodipina, atorvastatina, buprenorfina, drospirenone, famciclovir, famotidina, fluticasone, metadone, naloxone, norbuprenorfina, omeprazolo o rosuvastatina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Un ampio numero di dati in donne in gravidanza (più di 1.000 gravidanze esposte) indica che emtricitabina o tenofovir alafenamide non causano malformazioni o tossicità fetale/neonatale. Un moderato numero di dati in donne in gravidanza (300-1 000 gravidanze esposte) indica che bictegravir non causa malformazioni o tossicità fetale/neonatale.

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di emtricitabina sui parametri di fertilità, sulla gravidanza, sullo sviluppo fetale, sul parto o sullo sviluppo postnatale. Gli studi sugli animali con bictegravir e tenofovir alafenamide somministrati separatamente non hanno mostrato effetti dannosi sui parametri di fertilità, sulla gravidanza o sullo sviluppo fetale (vedere paragrafo 5.3).

In uno studio condotto su donne in gravidanza a cui è stato somministrato Biktarvy, l'esposizione a bictegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamide è stata più bassa durante la gravidanza (vedere paragrafo 5.2).

Pertanto, Biktarvy può essere usato durante la gravidanza se il potenziale beneficio giustifica il potenziale rischio per il feto. Inoltre, la carica virale deve essere ancor più monitorata attentamente in conformità con le linee guida terapeutiche stabilite.

Allattamento

Non è noto se bictegravir sia escreto nel latte materno. Emtricitabina è escreta nel latte materno. Sulla base dei dati pubblicati, tenofovir alafenamide viene escreto nel latte materno a bassi livelli. Si stima che la dose relativa per il lattante (RID) sia inferiore allo 0,1% della dose materna aggiustata per il peso. In studi su animali, bictegravir è stato rilevato nel plasma di cuccioli di ratto allattati, probabilmente a causa della presenza di bictegravir nel latte, senza effetti sui cuccioli in allattamento.

Esistono informazioni insufficienti relative agli effetti di tutti i componenti di Biktarvy su neonati/lattanti. Pertanto, Biktarvy non deve essere usato durante l'allattamento.

Al fine di evitare la trasmissione dell'HIV al lattante, si raccomanda alle donne affette da HIV di non allattare al seno.

Fertilità

Non esistono dati relativi all'effetto di Biktarvy sulla fertilità umana. Gli studi sugli animali non indicano effetti di bictegravir, emtricitabina o tenofovir alafenamide sull'accoppiamento o sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Biktarvy potrebbe alterare lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. I pazienti devono essere informati che sono stati riportati episodi di capogiro durante il trattamento con i componenti di Biktarvy (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza

Negli studi clinici condotti su pazienti naïve al trattamento trattati con Biktarvy, le reazioni avverse segnalate con maggiore frequenza nella fase in doppio cieco (144 settimane) sono state cefalea (5%), diarrea (5%) e nausea (4%).

Tabella con elenco delle reazioni avverse

La valutazione delle reazioni avverse si basa sui dati di sicurezza ottenuti da tutti gli studi di fase 2 e 3 con Biktarvy e sull'esperienza post-marketing. Le reazioni avverse riportate nella Tabella 2 sono elencate in base alla classificazione organo-sistemica e alla frequenza. Le frequenze sono definite come segue: comune (≥ 1/100, < 1/10), non comune (≥ 1/1 000, < 1/100) e rara (≥ 1/10 000, < 1/1 000).

Tabella 2: Tabella delle reazioni avverse[1]

Frequenza	**Reazione avversa**
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Non comune:	anemia[2]
Disturbi psichiatrici	
Comune:	depressione, sogni anormali
Non comune:	idea suicida, tentato suicidio (specialmente in pazienti con una storia preesistente di depressione o malattia psichiatrica), ansia, disturbi del sonno
Patologie del sistema nervoso	
Comune:	cefalea, capogiro
Patologie gastrointestinali	
Comune:	diarrea, nausea
Non comune:	vomito, dolore addominale, dispepsia, flatulenza
Patologie epatobiliari	
Non comune:	iperbilirubinemia
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Non comune:	angioedema[3,4], eruzione cutanea, prurito, orticaria[4]
Rara:	sindrome di Stevens-Johnson[5]
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Non comune:	artralgia
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Comune:	stanchezza
Esami diagnostici	
Comune:	peso aumentato

1 Ad eccezione dell'angioedema, dell'anemia, dell'orticaria e della sindrome di Stevens-Johnson (vedi note 2 - 5), tutte le reazioni avverse sono state identificate dagli studi clinici su Biktarvy. Le frequenze sono state derivate dalla fase in doppio cieco (144 settimane) di studi clinici di fase 3 con Biktarvy in pazienti naïve al trattamento (GS-US-380-1489 e GS-US-380-1490)

2 Questa reazione avversa non è stata osservata negli studi clinici su prodotti contenenti emtricitabina + tenofovir alafenamide bensì identificata negli studi clinici o nell'esperienza successiva all'immissione in commercio per emtricitabina se utilizzata con altri antiretrovirali.

3 Questa reazione avversa è stata identificata tramite sorveglianza successiva all'immissione in commercio per i medicinali contenenti emtricitabina.

4 Questa reazione avversa è stata identificata tramite sorveglianza successiva all'immissione in commercio per i medicinali contenenti tenofovir alafenamide.

5 Questa reazione avversa è stata identificata tramite sorveglianza successiva all'immissione in commercio per Biktarvy. La frequenza è stata calcolata con la formula 3/X, dove X rappresenta il numero totale di soggetti esposti a Biktarvy negli studi clinici (N = 3 963).

Descrizione di alcune reazioni avverse

Parametri metabolici
Durante la terapia antiretrovirale il peso e i livelli ematici dei lipidi e del glucosio possono aumentare (vedere paragrafo 4.4).

Sindrome da riattivazione immunitaria
In pazienti affetti da HIV con deficienza immunitaria grave al momento dell'inizio della CART, può insorgere una reazione infiammatoria a infezioni opportunistiche asintomatiche o residuali. Sono state segnalate anche malattie autoimmuni (come la malattia di Graves e l'epatite autoimmune); tuttavia, il tempo alla comparsa di tali patologie è risultato più variabile e questi eventi possono manifestarsi molti mesi dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Osteonecrosi
Casi di osteonecrosi sono stati riportati soprattutto in pazienti con fattori di rischio generalmente noti, con malattia da HIV in stadio avanzato e/o esposti per lungo tempo alla CART. La frequenza di tali casi è sconosciuta (vedere paragrafo 4.4).

Variazioni della creatinina sierica
È stato dimostrato che bictegravir aumenta la creatinina sierica a causa dell'inibizione della secrezione tubulare della creatinina; tuttavia, queste variazioni non sono considerate clinicamente rilevanti dal momento che non riflettono una variazione del tasso di filtrazione glomerulare. L'aumento della creatinina sierica si è verificato entro la settimana 4 del trattamento ed è rimasto stabile fino alla settimana 144. Negli studi GS-US-380-1489 e GS-US-380 1490, la creatinina mediana nel siero (Q1, Q3) è aumentata di 0,11 (0,03, 0,19) mg/dL, (9,7 [2,7, 16,8] µmol/L), 0,11 (0,04, 0,19) mg/dL (9,7 [3,5, 16,8] µmol/L) e 0,12 (0,06, 0,21) mg/dL (10,6 [5,3, 18,6] µmol/L) dal basale alla settimana 144 nei gruppi riceventi rispettivamente Biktarvy, abacavir/dolutegravir/lamivudina e dolutegravir + emtricitabina/tenofovir alafenamide. Non ci sono state interruzioni a causa di reazioni avverse renali fino alla settimana 144 in pazienti a cui sia stato somministrato Biktarvy in studi clinici.

Variazioni della bilirubina
Negli studi GS-US-380-1489 e GS-US-380-1490, sono stati osservati incrementi della bilirubina totale nel 17% dei pazienti naïve al trattamento trattati con Biktarvy fino alla settimana 144. Gli aumenti erano principalmente di grado 1 (12%) e di grado 2 (4%) (da ≥ 1,0 a 2,5 volte il limite superiore della norma [ULN]) e non sono stati associati a reazioni avverse epatiche o altre anomalie di laboratorio correlate al fegato. Cinque pazienti trattati con Biktarvy (1%) hanno avuto incrementi di bilirubina di grado 3 che non sono stati considerati correlati al medicinale in studio. Non ci sono state interruzioni dovute a reazioni avverse fino alla settimana 144 negli studi clinici con Biktarvy.

Popolazione pediatrica
La sicurezza di Biktarvy è stata valutata in 50 adolescenti infetti da HIV-1 di età compresa tra 12 e < 18 anni e con peso corporeo ≥ 35 kg per 96 settimane (fase principale di 48 settimane ed estensione di 48 settimane), in 50 bambini di età compresa tra 6 e < 12 anni e con peso corporeo ≥ 25 kg per 96 settimane (fase principale di 48 settimane ed estensione di 48 settimane) e in 22 bambini di età ≥ 2 anni e con peso corporeo ≥ 14 e < 25 kg per 24 settimane in uno studio clinico in aperto (GS-US-380-1474). In questo studio, non sono state osservate nuove reazioni avverse nei soggetti pediatrici di età pari o superiore a 2 anni affetti da HIV-1 rispetto ai soggetti adulti affetti da HIV-1. I dati sulla densità minerale ossea non sono stati raccolti in questo studio. Nei pazienti pediatrici che hanno ricevuto per 48 settimane altri medicinali contenenti tenofovir alafenamide sono state riportate riduzioni della BMD della colonna vertebrale e del TBLH ≥ 4% (vedere paragrafo 4.4).

<u>Altre popolazioni speciali</u>

Pazienti con co-infezione da HBV
In 16 adulti coinfetti HIV/HBV trattati con Biktarvy (8 adulti naïve al trattamento con HIV/HBV nello studio GS-US-380-1490; 8 adulti soppressi con HIV/HBV nello studio GS-US-380-1878), il profilo di sicurezza di Biktarvy era simile a quello osservato nei pazienti con monoinfezione da HIV-1 (vedere paragrafo 5.1).

Anziani
Gli studi GS-US-380-1844, GS-US-380-1878 e lo studio dedicato GS-US-380-4449 in pazienti con età ≥ 65 anni (valutazione di 86 soggetti con età ≥ 65 anni con infezione da HIV-1 soppressi

virologicamente) includevano 111 pazienti con età ≥ 65 anni che hanno ricevuto Biktarvy. In questi pazienti non sono state osservate differenze nel profilo di sicurezza di Biktarvy.

Pazienti con compromissione renale
La sicurezza di emtricitabina + tenofovir alafenamide è stata valutata in uno studio clinico, in aperto, a braccio singolo (GS-US-292-1825), nel quale 55 pazienti infettati da HIV-1 con soppressione virologica, con nefropatia allo stadio terminale ($eGFR_{CG}$ < 15 mL/min) sottoposti a emodialisi cronica, hanno ricevuto emtricitabina + tenofovir alafenamide in combinazione con elvitegravir + cobicistat come compressa di associazione a dose fissa per 96 settimane. In una fase di estensione dello studio GS-US-292-1825, 10 pazienti sono passati a Biktarvy per 48 settimane. In questo studio, nei pazienti con nefropatia allo stadio terminale, sottoposti a emodialisi cronica, non sono state identificate reazioni avverse aggiuntive (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Gravidanza
Biktarvy è stato valutato in uno studio clinico su 33 donne adulte in gravidanza con infezione da HIV-1 e soppressione virologica (HIV-1 RNA < 50 copie/mL) a cui è stato somministrato Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg una volta al giorno dal secondo o terzo trimestre fino a dopo il parto. Non ci sono stati nuovi eventi significativi relativi alla sicurezza rispetto al profilo di sicurezza di Biktarvy noto per gli adulti con infezione da HIV-1.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione:

Agenzia Italiana del Farmaco
Sito web:
https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio è necessario monitorare il paziente per rilevare eventuali segni di tossicità (vedere paragrafo 4.8). Il trattamento di un sovradosaggio di Biktarvy consiste in misure di supporto generali, comprendenti il monitoraggio dei segni vitali e l'osservazione delle condizioni cliniche del paziente.

Non esiste alcun antidoto specifico in caso di sovradosaggio di Biktarvy. Poiché bictegravir è altamente legato alle proteine plasmatiche, è improbabile che venga rimosso in modo significativo dall'emodialisi o dalla dialisi peritoneale. Emtricitabina può essere rimossa dall'emodialisi, che rimuove circa il 30% della dose di emtricitabina in un periodo di dialisi di 3 ore a partire da 1,5 ore dalla somministrazione di emtricitabina. Tenofovir viene rimosso efficacemente con l'emodialisi, con un coefficiente di estrazione del 54% circa. Non è noto se emtricitabina o tenofovir possano essere eliminati per dialisi peritoneale.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antivirale per uso sistemico; antivirali per il trattamento delle infezioni da HIV, associazioni. Codice ATC: J05AR20

Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici

Bictegravir è un inibitore dell'attività di *strand transfer* dell'integrasi (INSTI) che si lega al sito attivo dell'integrasi e blocca la fase di *strand transfer* dell'integrazione dell'acido desossiribonucleico retrovirale (DNA), essenziale per il ciclo di replicazione dell'HIV. Bictegravir esercita un'attività nei confronti dell'HIV-1 e dell'HIV-2.

Emtricitabina è un inibitore nucleosidico della trascrittasi inversa (*nucleoside reverse transcriptase inhibitor,* NRTI) e un analogo della 2'-deossicitidina. Emtricitabina è fosforilata dagli enzimi cellulari per formare emtricitabina trifosfato. L'emtricitabina trifosfato inibisce la replicazione dell'HIV tramite l'incorporazione nel DNA virale da parte della trascrittasi inversa (*reverse transcriptase*, RT) dell'HIV e la conseguente interruzione della catena del DNA. Emtricitabina è attiva nei confronti di HIV-1, HIV-2 e HBV.

Tenofovir alafenamide è un inibitore nucleotidico della trascrittasi inversa (*nucleotide reverse transcriptase inhibitor*, NtRTI) e un profarmaco fosfonamidato di tenofovir (analogo della 2'-deossiadenosina monofosfato). Tenofovir alafenamide è in grado di permeare nelle cellule e, grazie a una maggiore stabilità nel plasma e all'attivazione intracellulare dopo idrolisi da parte della catepsina A, tenofovir alafenamide è più efficace del tenofovir disoproxil nel concentrare tenofovir nelle cellule mononucleate del sangue periferico (*peripheral blood mononuclear cells*, PBMC) (inclusi i linfociti e altre cellule target dell'HIV) e nei macrofagi. Tenofovir intracellulare è successivamente fosforilato al metabolita farmacologicamente attivo tenofovir difosfato. Tenofovir difosfato inibisce la replicazione dell'HIV tramite l'incorporazione nel DNA virale da parte della RT dell'HIV e la conseguente interruzione della catena del DNA. Tenofovir è attivo nei confronti di HIV-1, HIV-2 e HBV.

Attività antivirale *in vitro*

L'attività antivirale di bictegravir nei confronti di isolati clinici e di laboratorio di HIV-1 è stata valutata in linee cellulari linfoblastoidi, in PBMC, in monociti/macrofagi primari e in linfociti T CD4+. I valori di concentrazione efficace al 50% (CE_{50}) per bictegravir sono stati compresi nell'intervallo < 0,05 - 6,6 nM. La CE_{95} di bictegravir aggiustata per le proteine era 361 nM (0,162 µg/mL) per il virus dell'HIV-1 di fenotipo *wild-type*. Bictegravir ha mostrato attività antivirale nella coltura cellulare nei confronti del gruppo HIV-1 (M, N, O), compresi i sottotipi A, B, C, D, E, F e G (i valori di CE_{50} variavano tra < 0,05 e 1,71 nM) e attività nei confronti di HIV-2 (CE_{50} = 1,1 nM).

L'attività antivirale di emtricitabina nei confronti di isolati clinici e di laboratorio di HIV-1 è stata valutata in linee cellulari linfoblastoidi, nella linea cellulare MAGI-CCR5 e in PBMC. I valori CE_{50} per emtricitabina sono stati compresi nell'intervallo 0,0013-0,64 µM. Emtricitabina ha mostrato attività antivirale in colture cellulari nei confronti dei clade A, B, C, D, E, F e G di HIV-1 (valori di CE_{50} compresi tra 0,007 e 0,075 µM) e ha mostrato attività nei confronti di HIV-2 (valori di CE_{50} compresi tra 0,007 e 1,5 µM).

L'attività antivirale di tenofovir alafenamide nei confronti di isolati clinici e di laboratorio di HIV-1 di sottotipo B è stata valutata in linee cellulari linfoblastoidi, in PBMC, in monociti/macrofagi primari e in linfociti T CD4+. I valori di CE_{50} per tenofovir alafenamide sono stati compresi nell'intervallo tra 2,0 e 14,7 nM. Tenofovir alafenamide ha mostrato attività antivirale in colture cellulari nei confronti di tutti i gruppi (M, N e O), compresi i sottotipi A, B, C, D, E, F e G di HIV-1 (valori di CE_{50} compresi tra 0,10 e 12,0 nM) e ha mostrato attività nei confronti di HIV-2 (valori di CE_{50} compresi tra 0,91 e 2,63 nM).

Resistenza

In vitro
Gli isolati di HIV-1 con ridotta sensibilità al bictegravir sono stati selezionati in coltura cellulare. In una selezione, sono emerse le sostituzioni di amminoacidi M50I e R263K e la suscettibilità fenotipica a bictegravir è risultata ridotta di 1,3, 2,2 e 2,9 volte rispettivamente per M50I, R263K e

M50I + R263K. In una seconda selezione, sono emerse le sostituzioni amminoacidiche T66I e S153F e la suscettibilità fenotipica al bictegravir è risultata essere di 0,4, 1,9 e 0,5 volte rispettivamente per T66I, S153F e T66I + S153F.

Gli isolati di HIV-1 con ridotta sensibilità a emtricitabina sono stati selezionati in colture cellulari e avevano mutazioni M184V/I nella RT dell'HIV-1.

Gli isolati di HIV-1 con suscettibilità ridotta al tenofovir alafenamide sono stati selezionati in coltura cellulare e avevano la mutazione K65R nella RT dell'HIV-1; inoltre, è stata osservata transitoriamente una mutazione K70E nella RT dell'HIV-1. Gli isolati di HIV-1 con la mutazione K65R hanno una sensibilità ridotta di basso livello ad abacavir, emtricitabina, tenofovir e lamivudina. Studi di selezione *in vitro* sulla resistenza ai medicinali con tenofovir alafenamide non hanno mostrato sviluppo di resistenza di alto livello dopo coltura estesa.

In vivo
In pazienti naïve al trattamento (studi GS-US-380-1489 e GS-US-380-1490), durante la fase in doppio cieco di 144 settimane o durante la fase di estensione in aperto di 96 settimane, nessun paziente che riceveva Biktarvy con HIV-1 RNA ≥ 200 copie/mL al momento del fallimento virologico confermato o alla sospensione precoce del medicinale in studio, aveva HIV-1 con resistenza genotipica o fenotipica emergente dal trattamento a bictegravir, emtricitabina o tenofovir alafenamide nella popolazione preposta all'analisi finale della resistenza (n = 11 con dati). Al momento dell'ingresso nello studio, un paziente naïve al trattamento presentava mutazioni Q148H + G140S preesistenti associate alla resistenza agli INSTI e aveva valori di HIV-1 RNA < 50 copie/mL dalla settimana 4 fino alla settimana 144. Inoltre, 6 pazienti presentavano la mutazione T97A pre-esistente associata alla resistenza agli INSTI; tutti avevano valori di HIV-1 RNA < 50 copie/mL alla settimana 144 o all'ultima visita.

In pazienti con soppressione virologica (studi GS-US-380-1844 e GS-US-380-1878), nessun paziente che riceveva Biktarvy con valori di HIV-1 RNA ≥ 200 copie/mL al momento del fallimento virologico confermato, alla settimana 48, o alla sospensione precoce del medicinale in studio, aveva HIV-1 con resistenza genotipica o fenotipica emergente dal trattamento a bictegravir, emtricitabina o tenofovir alafenamide nella popolazione preposta all'analisi finale della resistenza (n = 2).

Resistenza crociata
La suscettibilità di bictegravir è stata testata su 64 isolati clinici resistenti agli INSTI (20 con sostituzioni singole e 44 con 2 o più sostituzioni). Di questi, tutti gli isolati mutanti singoli e doppi privi di Q148H /K/R e 10 di 24 isolati con Q148H/K/R con sostituzioni aggiuntive associate alla resistenza agli INSTI avevano una suscettibilità ridotta di ≤ 2,5 volte a bictegravir; è stata riscontrata una suscettibilità ridotta > 2,5 volte a bictegravir per 14 dei 24 isolati che contenevano sostituzioni G140A/C/S e Q148H/R/K nell'integrasi. Di questi, 9 dei 14 isolati presentavano mutazioni aggiuntive a L74M, T97A o E138A/K. In uno studio separato, i mutanti sito-specifici con G118R e T97A + G118R avevano rispettivamente una sensibilità ridotta di 3,4 e 2,8 volte a bictegravir. La rilevanza di questi dati di resistenza incrociata *in vitro* deve ancora essere stabilita nella pratica clinica.

Bictegravir ha dimostrato attività antivirale equivalente contro 5 cloni mutanti di HIV-1 resistenti agli inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI), 3 cloni resistenti agli NRTI e 4 cloni resistenti agli inibitori della proteasi (PI) rispetto al ceppo *wild-type*.

I virus resistenti a emtricitabina con sostituzione M184V/I hanno presentato resistenza crociata alla lamivudina, ma hanno mantenuto la sensibilità alla didanosina, alla stavudina, al tenofovir e alla zidovudina.

Le mutazioni K65R e K70E portano ad una ridotta suscettibilità ad abacavir, didanosina, lamivudina, emtricitabina e tenofovir, ma mantengono la sensibilità a zidovudina. L'HIV-1 resistente ai multinucleosidici con una mutazione a doppia inserzione T69S o con un complesso di mutazione Q151M che includeva K65R ha mostrato una ridotta suscettibilità al tenofovir alafenamide.

Dati clinici

L'efficacia e la sicurezza di Biktarvy negli adulti infetti da HIV-1 e naïve al trattamento si basano su dati a 48 settimane e 144 settimane di due studi randomizzati, in doppio cieco, a controllo attivo: GS-US-380-1489 (n = 629) e GS-US-380-1490 (n = 645). Inoltre, sono disponibili ulteriori dati sull'efficacia e la sicurezza in adulti che hanno ricevuto Biktarvy in aperto per ulteriori 96 settimane dopo la settimana 144 in una fase di estensione facoltativa di questi studi (n = 1 025).

L'efficacia e la sicurezza di Biktarvy negli adulti con infezione da HIV-1 soppressi virologicamente si basano su dati a 48 settimane di uno studio randomizzato, in doppio cieco, a controllo attivo (GS-US-380-1844, n = 563); e di uno studio randomizzato, in aperto, a controllo attivo (GS-US-380-1878, n = 577).

Pazienti infetti da HIV-1, naïve al trattamento
Nello studio GS-US-380-1489, i pazienti sono stati randomizzati in un rapporto 1:1 per ricevere bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamide (B/F/TAF) (n = 314) o abacavir/dolutegravir/lamivudina (600/50/300 mg) (n = 315) una volta al giorno. Nello studio GS-US-380-1490, i pazienti sono stati randomizzati in un rapporto 1:1 per ricevere B/F/TAF (n = 320) o dolutegravir + emtricitabina/tenofovir alafenamide (50 + 200/25 mg) (n = 325) una volta al giorno.

Negli studi GS-US-380-1489 e GS-US-380-1490, l'età media era 35 anni (intervallo 18-77), l'89% dei soggetti era di sesso maschile di cui il 58% bianchi, il 33% neri e il 3% asiatici. Il 24% dei pazienti era identificato come ispanico/latino. La prevalenza di diversi sottotipi era comparabile tra tutti e tre i gruppi di trattamento, con il sottotipo B predominante in entrambi i gruppi; i sottotipi non-B costituivano l'11%. Il valore medio dell'HIV-1 RNA nel plasma, al basale, era di 4,4 $\log_{10}$ copie/mL (intervallo 1,3 - 6,6). La conta media delle cellule CD4+ al basale era di 460 cellule/mm^3 (intervallo 0 - 1 636) e l'11% aveva una conta delle cellule CD4+ inferiore a 200 cellule/mm^3. Il 18% dei pazienti aveva una carica virale al basale superiore a 100 000 copie/mL. In entrambi gli studi, i pazienti sono stati stratificati mediante HIV-1 RNA basale (valore inferiore o uguale a 100 000 copie/mL, da superiore a 100 000 copie/mL a inferiore o uguale a 400 000 copie/mL, o superiore a 400 000 copie/mL), per conta delle cellule CD4+ (inferiore a 50 cellule/µL, da 50 a 199 cellule/µL, o maggiore o uguale a 200 cellule/µL) e per regione (Stati Uniti o Paesi al fuori degli Stati Uniti).

Gli esiti del trattamento degli studi GS-US-380-1489 e GS-US-380-1490 fino alle settimane 48 e 144 sono presentati nella Tabella 3.

Tabella 3: Esiti virologici combinati degli studi GS-US-380-1489 e GS-US-380-1490 alle settimane 48[a] e 144[b]

	Settimana 48			**Settimana 144**		
	B/F/TAF (n = 634)[c]	**ABC/DTG/ 3TC (n = 315)[d]**	**DTG + F/TAF (n = 325)[e]**	**B/F/TAF (n = 634)[c]**	**ABC/DTG/ 3TC (n = 315)[d]**	**DTG + F/TAF (n = 325)[e]**
HIV-1 RNA < 50 copie/mL	91%	93%	93%	82%	84%	84%
Differenza di trattamento (95% CI) B/F/TAF vs. Comparatore	-	-2,1% (da -5,9% a 1,6%)	-1,9% (da -5,6% a 1,8%)	-	-2,7% (da -7,8% a 2,4%)	-1,9% (da -7,0% a 3,1%)
HIV-1 RNA ≥ 50 copie/mL[f]	3%	3%	1%	3%	3%	3%
Nessun dato virologico alla settimana 48 o 144	6%	4%	6%	16%	13%	13%
Interruzione del medicinale sperimentale a causa di EA o decesso[g]	< 1%	1%	1%	2%	2%	3%

	Settimana 48			Settimana 144		
	B/F/TAF (n = 634)[c]	**ABC/DTG/ 3TC (n = 315)[d]**	**DTG + F/TAF (n = 325)[e]**	**B/F/TAF (n = 634)[c]**	**ABC/DTG/ 3TC (n = 315)[d]**	**DTG + F/TAF (n = 325)[e]**
Interruzione del medicinale sperimentale per motivi diversi e ultimo valore di HIV-1 RNA disponibile < 50 copie/mL[h]	4%	3%	4%	13%	11%	9%
Dati assenti nella finestra di osservazione, ma con assunzione del medicinale sperimentale	2%	< 1%	1%	1%	< 1%	1%
Percentuale (%) di pazienti con HIV-1 RNA < 50 copie/mL per sottogruppo						
Per carica virale al basale						
≤ 100 000 copie/mL	92%	94%	93%	82%	86%	84%
> 100 000 copie/mL	87%	90%	94%	79%	74%	83%
Per conta cellule CD4+ al basale						
< 200 cell/mm^3	90%	81%	100%	80%	69%	91%
≥ 200 cell/mm^3	91%	94%	92%	82%	86%	83%
HIV-1 RNA < 20 copie/mL	85%	87%	87%	78%	82%	79%

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

a Finestra di osservazione della settimana 48 tra i giorni 295 e 378 (inclusi).

b Finestra di osservazione della settimana 144 tra i giorni 967 e 1 050 (inclusi).

c Raggruppati dallo studio GS-US-380-1489 (n = 314) e dallo studio GS-US-380-1490 (n = 320).

d Studio GS-US-380-1489

e Studio GS-US-380-1490

f Include i pazienti con ≥ 50 copie/mL nella finestra della settimana 48 o 144, i pazienti che hanno interrotto precocemente l'assunzione a causa di mancata efficacia (n = 0) o perdita dell'efficacia e i pazienti che hanno interrotto l'assunzione per ragioni diverse da eventi avversi (EA), decesso o mancata efficacia o perdita dell'efficacia (B/F/TAF n = 12 e 15; ABC/DTG/3TC n = 2 e 7; DTG+F/TAF n = 3 e 6, rispettivamente, alle settimane 48 e 144) e che al momento dell'interruzione presentavano una carica virale ≥ 50 copie/mL.

g Include i pazienti che hanno interrotto l'assunzione a causa di EA o decesso in qualsiasi momento dal giorno 1 fino alla finestra di osservazione se non sono stati ottenuti dati virologici sul trattamento nella finestra specificata.

h Include i pazienti che hanno interrotto l'assunzione per ragioni diverse da EA, decesso o mancata efficacia o perdita dell'efficacia, cioè ritiro del consenso, persi al follow-up ecc.

B/F/TAF non è risultato inferiore nel raggiungere un valore di HIV-1 RNA < 50 copie/mL a entrambe le settimane 48 e 144 rispetto a abacavir/dolutegravir/lamivudina e a dolutegravir + emtricitabina/tenofovir alafenamide, rispettivamente. Gli esiti del trattamento tra gruppi di trattamento erano simili tra i sottogruppi per età, sesso, etnia, carica virale al basale, conta delle cellule CD4+ al basale e regione.

Negli studi GS-US-380-1489 e GS-US-380-1490, l'incremento medio rispetto al basale nella conta delle cellule CD4+ alla settimana 144 era rispettivamente 288, 317 e 289 cellule/mm^3 nei gruppi aggregati B/F/TAF, abacavir/dolutegravir/lamivudina e dolutegravir + emtricitabina/tenofovir alafenamide.

Nella fase di estensione facoltativa in aperto di 96 settimane degli studi GS-US-380-1489 e GS-US-380-1490, sono stati raggiunti e mantenuti elevati tassi di soppressione virologica.

Pazienti infetti da HIV-1, soppressi virologicamente
Nello studio GS-US-380-1844, l'efficacia e la sicurezza del passaggio da un regime di dolutegravir + abacavir/lamivudina o abacavir/dolutegravir/lamivudina a B/F/TAF sono stati valutate in uno studio randomizzato in doppio cieco su adulti virologicamente soppressi (valori di HIV-1 RNA < 50 copie/mL) con infezione da HIV-1 (n = 563). I pazienti dovevano essere soppressi stabilmente (valori di HIV-1 RNA < 50 copie/mL) con il loro regime basale da almeno 3 mesi prima dell'ingresso nello studio. I pazienti sono stati randomizzati in un rapporto 1:1 per passare a B/F/TAF al basale (n = 282), o rimanere con il loro regime antiretrovirale di riferimento (n = 281). I pazienti avevano un'età media di 45 anni (intervallo 20 - 71), l'89% era composto da maschi, il 73% da bianchi e il 22% da neri. Il 17% dei pazienti era identificato come ispanico/latino. La prevalenza di diversi sottotipi di HIV-1 era comparabile tra i gruppi di trattamento, con il sottotipo B predominante in entrambi i gruppi; i sottotipi non-B costituivano il 5%. La conta media delle cellule CD4+ al basale era 723 cellule/mm^3 (intervallo 124 - 2 444).

Nello Studio GS-US-380-1878, l'efficacia e la sicurezza del passaggio da abacavir/lamivudina o emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (200/300 mg) più atazanavir o darunavir (potenziato da cobicistat o ritonavir) a B/F/TAF sono stati valutate in uno studio randomizzato, in aperto su adulti soppressi virologicamente con infezione da HIV (n = 577). I pazienti dovevano essere stati soppressi stabilmente con il loro regime basale da almeno 6 mesi e non dovevano essere stati precedentemente trattati con qualsiasi INSTI. I pazienti sono stati randomizzati in un rapporto 1:1 per passare a B/F/TAF (n = 290) o rimanere con il loro regime antiretrovirale di riferimento (n = 287). I pazienti avevano un'età media di 46 anni (intervallo 20 - 79), l'83% era composto da maschi, il 66% da bianchi e il 26% da neri. Il 19% dei pazienti era identificato come ispanico/latino. La conta media delle cellule CD4 + al basale era di 663 cellule/mm^3 (intervallo 62-2 582). La prevalenza di diversi sottotipi era comparabile tra i gruppi di trattamento, con il sottotipo B predominante in entrambi i gruppi; i sottotipi non-B costituivano l'11%. I pazienti sono stati stratificati in base al precedente regime di trattamento. Allo screening, il 15% dei pazienti ha ricevuto abacavir/lamivudina più atazanavir o darunavir (potenziato da cobicistat o ritonavir) e l'85% dei pazienti ha assunto emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato più atazanavir o darunavir (potenziato da cobicistat o ritonavir).

Gli esiti del trattamento degli studi GS-US-380-1844 e GS-US-380-1878 fino alla settimana 48 sono presentati nella Tabella 4.

Tabella 4: Esiti virologici negli studi GS-US-380-1844 e GS-US-380-1878 alla 48[a] settimana

	Studio GS-US-380-1844		**Studio GS-US-380-1878**	
	B/F/TAF (n = 282)	**ABC/DTG/3TC (n = 281)**	**B/F/TAF (n = 290)**	**Regime a base di ATV o DRV al basale (n = 287)**
HIV-1 RNA < 50 copie/mL	94%	95%	92%	89%
Differenza di trattamento (95% CI)	-1.4% (da - 5,5% a 2,6%)		3,2% (da - 1,6% a 8,2%)	
HIV-1 RNA ≥ 50 copie/mL[b]	1%	< 1%	2%	2%
Differenza di trattamento (95% CI)	0,7% (da - 1,0% a 2,8%)		0,0% (da - 2,5% a 2,5%)	
Nessun dato virologico alla settimana 48	5%	5%	6%	9%
Interruzione del medicinale sperimentale a causa di EA o decesso e ultimo valore di HIV-1 RNA disponibile < 50 copie/mL	2%	1%	1%	1%
Interruzione del medicinale sperimentale per motivi diversi e ultimo valore di HIV-1 RNA disponibile < 50 copie/mL[c]	2%	3%	3%	7%
Dati assenti nella finestra di osservazione, ma con assunzione del medicinale sperimentale	2%	1%	2%	2%

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

a La finestra della Settimana 48 era tra i giorni 295 e 378 (inclusi).
b Include i pazienti con ≥ 50 copie/mL nella finestra della settimana 48, i pazienti che hanno interrotto precocemente l'assunzione a causa di mancata efficacia o perdita dell'efficacia, i pazienti che hanno interrotto l'assunzione per ragioni diverse dalla mancata efficacia o perdita dell'efficacia e che al momento dell'interruzione presentavano una carica virale ≥ 50 copie/mL.
c Include i pazienti che hanno interrotto l'assunzione per ragioni diverse da EA, decesso o mancata efficacia o perdita dell'efficacia, cioè ritiro del consenso, persi al follow-up ecc.

B/F/TAF non è risultato inferiore al regime di controllo in entrambi gli studi. I risultati del trattamento tra i gruppi di trattamento erano simili nei sottogruppi per età, sesso, etnia e regione.

In GS-US-380-1844, il cambiamento medio rispetto al basale nella conta delle cellule CD4+ alla settimana 48 era di -31 cellule/mm^3 nei pazienti che sono passati a B/F/TAF e di 4 cellule/mm^3 nei pazienti che hanno proseguito il trattamento con abacavir/dolutegravir/lamivudina. In GS-US-380-1878, il cambiamento medio rispetto al basale nella conta delle cellule CD4+ alla 48ª settimana era di 25 cellule/mm^3 nei pazienti che sono passati a B/F/TAF e di 0 cellule/mm^3 nei pazienti che hanno proseguito il loro regime basale.

Pazienti con co-infezione da HIV e HBV
Il numero di pazienti con co-infezione da HIV e HBV trattati con B/F/TAF è limitato. Nello studio GS-US-380-1490, 8 pazienti con infezione da HIV/HBV al basale erano randomizzati a ricevere B/F/TAF. Alla settimana 48, 7 pazienti erano soppressi per HBV (HBV DNA <29 UI/mL) e avevano un valore di HIV-1 RNA < 50 copie/mL. Un paziente aveva dati sull'HBV DNA mancanti alla settimana 48. Alla settimana 144, 5 pazienti erano soppressi per HBV e avevano un valore di HIV-1 RNA < 50 copie/mL. Alla settimana 144, tre pazienti avevano dati sull'HBV DNA mancanti (1 perso al follow-up dalla settimana 48, 1 perso al follow-up dopo la settimana 72 e 1 perso al follow-up dopo la settimana 120).

Nello studio GS-US-380-1878, alla 48ª settimana, il 100% (8/8) dei pazienti con co-infezione da HIV/HBV al basale nel braccio B/F/TAF ha mantenuto l'HBV DNA < 29 UI/mL (mancante = analisi esclusa) e l'HIV RNA < 50 copie/mL.

Gravidanza
Nello studio GS-US-380-5310, l'efficacia, la sicurezza e la farmacocinetica di B/F/TAF somministrato una volta al giorno sono state valutate in uno studio clinico in aperto su donne adulte in gravidanza con infezione da HIV-1 e in soppressione virologica dal secondo o terzo trimestre fino a dopo il parto (n = 33). Tutte le 32 partecipanti adulte che hanno completato lo studio hanno mantenuto la soppressione virale durante la gravidanza, al parto e fino alla 18ª settimana dopo il parto. Al basale, la conta mediana delle cellule CD4+ (Q1, Q3) era di 558 cellule/µL (409, 720) e la variazione mediana della conta di cellule CD4+ (Q1, Q3) dal basale alla 12ª settimana dopo il parto era di 159 cellule/µL (27, 296). Tutti i 29 neonati partecipanti avevano una PCR per HIV-1 negativa o non rilevabile alla nascita e/o a 4-8 settimane di età.

<u>Popolazione pediatrica</u>

Nello studio GS-US-380-1474, l'efficacia, la sicurezza e la farmacocinetica di B/F/TAF sono state valutate in bambini e adolescenti con soppressione virologica infetti da HIV di età compresa tra 12 e < 18 anni (≥ 35 kg) (n = 50), di età compresa tra 6 e < 12 anni (≥ 25 kg) (n = 50) e di età ≥ 2 anni (≥ 14 e < 25 kg) (n = 22).

Coorte 1: adolescenti con soppressione virologica (n = 50; da 12 a < 18 anni; ≥ 35 kg)
I pazienti della Coorte 1 avevano un'età media di 14 anni (intervallo 12 - 17) e un peso corporeo medio al basale di 51,7 kg (intervallo 35 - 123), il 64% era di sesso femminile, il 27% era asiatico e il 65% nero. Al basale, la conta mediana delle cellule CD4+ era di 750 cellule/mm^3 (intervallo da 337 a 1 207) e la percentuale mediana di CD4+ era del 33% (intervallo dal 19% al 45%).

Dopo il passaggio a B/F/TAF, il 98% (49/50) dei pazienti della Coorte 1 ha mantenuto la soppressione (HIV-1 RNA < 50 copie/mL) alla 48ª settimana. La variazione media dal basale nella conta di cellule

CD4+ alla 48ª settimana era di -22 cellule/mm^3. Due soggetti su 50 soddisfacevano i criteri per l'inclusione nella popolazione di analisi della resistenza alla 48ª settimana. Non è stata rilevata alcuna resistenza emergente verso B/F/TAF alla 48ª settimana.

Coorte 2: bambini con soppressione virologica (n = 50; da 6 a < 12 anni; ≥ 25 kg)
I pazienti della Coorte 2 avevano un'età media di 10 anni (intervallo 6 - 11) e un peso corporeo medio al basale di 31,9 kg (intervallo: 25 - 69), il 54% era di sesso femminile, il 22% era asiatico e il 72% nero. Al basale, la conta mediana delle cellule CD4+ era di 898 cellule/mm^3 (intervallo: 390 - 1 991) e la percentuale mediana di CD4+ era del 37% (intervallo dal 19% al 53%).

Dopo il passaggio a B/F/TAF, il 98% (49/50) dei pazienti della Coorte 2 ha mantenuto la soppressione (HIV-1 RNA < 50 copie/mL) alla 48ª settimana. La variazione media dal basale nella conta di cellule CD4+ alla 48ª settimana era di -40 cellule/mm^3. Nessun paziente era idoneo per l'analisi della resistenza alla 48ª settimana.

Coorte 3: bambini con soppressione virologica (n = 22; ≥ 2 anni; da ≥ 14 kg a < 25 kg)
I pazienti della Coorte 3 avevano un'età media di 5 anni (intervallo 3 - 9) e un peso corporeo medio al basale di 18,8 kg (intervallo 14 - 24), il 50% era di sesso femminile, il 23% era asiatico e il 73% nero. Al basale, la conta mediana delle cellule CD4+ era di 962 cellule/mm^3 (intervallo da 365 a 1 986) e la percentuale mediana di CD4+ era del 32% (intervallo dal 24% al 46%).

Dopo il passaggio a B/F/TAF, il 91% (20/22) dei pazienti della Coorte 3 ha mantenuto la soppressione (HIV-1 RNA < 50 copie/mL) alla 24ª settimana. La variazione media dal basale della conta di cellule CD4+ alla 24ª settimana era di − 126 cellule/mm^3 e la variazione media della percentuale di CD4+ dal basale alla 24ª settimana era dello 0,2% (intervallo: da - 7,7% a 7,5%). Nessun paziente era idoneo per l'analisi della resistenza alla 24ª settimana.

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Biktarvy in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento dell'infezione da HIV-1 nell'uomo (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Bictegravir viene assorbito dopo la somministrazione orale con il picco di concentrazioni plasmatiche che si osserva a 2,0 - 4,0 ore dopo la somministrazione di B/F/TAF. Rispetto alle condizioni di digiuno, la somministrazione di B/F/TAF con un pasto a moderato contenuto lipidico (~ 600 kcal, 27% di lipidi) o un pasto a elevato contenuto lipidico (~ 800 kcal, 50% di lipidi) ha determinato un aumento dell'AUC di bictegravir (24%). Questo modesto cambiamento non è considerato clinicamente significativo e B/F/TAF può essere somministrato con o senza cibo.

In seguito a somministrazione orale di B/F/TAF con o senza cibo negli adulti infetti da HIV-1, i parametri farmacocinetici medi di bictegravir con dose multipla (CV%) erano C_{max} = 6,15 µg/mL (22,9%), AUC_{tau} = 102 µg • h/mL (26,9%) e C_{trough} = 2,61 µg/mL (35,2%).

Emtricitabina è rapidamente e ampiamente assorbita dopo la somministrazione orale e il picco di concentrazione plasmatica si osserva da 1,5 a 2,0 ore dopo la somministrazione di B/F/TAF. La biodisponibilità assoluta media di emtricitabina 200 mg in capsule rigide è stata del 93%. L'esposizione sistemica a emtricitabina non è stata modificata quando emtricitabina è stata somministrata con cibo e B/F/TAF può essere somministrato con o senza cibo.

In seguito alla somministrazione orale di B/F/TAF con o senza cibo negli adulti infetti da HIV-1, i parametri farmacocinetici medi di emtricitabina (CV%) a dosi multiple erano C_{max} = 2,13 µg/mL (34,7%), AUC_{tau} = 12,3 µg • h/mL (29,2 %) e C_{trough} = 0,096 µg/mL (37,4%).

Tenofovir alafenamide è rapidamente assorbito dopo la somministrazione orale e le concentrazioni plasmatiche massime sono raggiunte entro 0,5 - 2,0 ore dopo la somministrazione di B/F/TAF. Rispetto all'assunzione a digiuno, la somministrazione di tenofovir alafenamide con un pasto con una componente di grassi moderata (~ 600 kcal, 27% di grassi) e un pasto ricco di grassi (~ 800 kcal, 50% di grassi) ha determinato un aumento della AUC_{last} rispettivamente del 48% e del 63%. Questi modesti cambiamenti non sono considerati clinicamente significativi e B/F/TAF può essere somministrato con o senza cibo.

In seguito alla somministrazione orale di B/F/TAF con o senza cibo negli adulti infetti da HIV-1, i parametri farmacocinetici medi di tenofovir alafenamide a dose multipla (CV%) erano C_{max} = 0,121 µg/mL (15,4%) e AUC_{tau} = 0,142 µg • h/mL (17,3%).

Distribuzione

Il legame *in vitro* di bictegravir alle proteine plasmatiche umane era > 99% (frazione libera ~ 0,25%). Il rapporto tra concentrazione ematica e plasmatica umana di bictegravir *in vitro* era dello 0,64.

In vitro, il legame di emtricitabina alle proteine plasmatiche umane è stato < 4% e indipendente dalla concentrazione, nell'intervallo da 0,02 a 200 µg/mL. Al picco di concentrazione plasmatica, il rapporto medio tra concentrazione plasmatica ed ematica di emtricitabina è stato ~ 1,0 e il rapporto medio tra concentrazione spermatica e plasmatica di emtricitabina è stato ~ 4,0

In vitro, il legame di tenofovir alle proteine plasmatiche umane è <0,7% ed indipendente dalla concentrazione nell'intervallo 0,01 - 25 µg/mL. *Ex vivo,* il legame di tenofovir alafenamide alle proteine plasmatiche umane in campioni prelevati durante studi clinici è stato approssimativamente dell'80%.

Biotrasformazione

Il metabolismo è la principale via di clearance per bictegravir negli esseri umani. Studi di fenotipizzazione *in vitro* hanno dimostrato che bictegravir è principalmente metabolizzato da CYP3A e UGT1A1. A seguito della somministrazione orale di una dose singola di [^{14}C]-bictegravir, ~ 60% della dose da feci includeva l'originale immodificato, desfluoro-idrossi-BIC-cisteina-coniugato e altri metaboliti ossidativi minori. Il trentacinque percento della dose è stato recuperato dalle urine e consisteva principalmente nel glucuronide di bictegravir e in altri metaboliti ossidativi minori e nei loro coniugati di fase II. La clearance renale dell'originale immodificato era minima.

In seguito alla somministrazione di [^{14}C]- emtricitabina, l'intera dose di emtricitabina è stata recuperata nelle urine (~ 86%) e nelle feci (~ 14%). Il tredici percento della dose è stato recuperato nelle urine in forma di tre presunti metaboliti. La biotrasformazione di emtricitabina include l'ossidazione del gruppo tiolico per formare 3'-solfossido diastereomeri (~ 9% della dose) e la coniugazione con l'acido glucuronico per formare 2'-O-glucuronide (~ 4% della dose). Non sono stati identificati altri metaboliti.

Nell'uomo, il metabolismo è un'importante via di eliminazione di tenofovir alafenamide, ed è responsabile dell'eliminazione di > 80% di una dose orale. Gli studi *in vitro* hanno evidenziato che tenofovir alafenamide è metabolizzato a tenofovir (metabolita principale) dalla catepsina A nei PBMC (inclusi i linfociti e altre cellule target dell'HIV) e nei macrofagi e dalla carbossilesterasi-1 negli epatociti. *In vivo*, tenofovir alafenamide è idrolizzato nelle cellule a formare tenofovir (metabolita principale), che è fosforilato al metabolita attivo tenofovir difosfato. In studi clinici condotti nell'uomo, una dose orale di 25 mg di tenofovir alafenamide ha determinato concentrazioni di tenofovir difosfato più di 4 volte maggiori nei PBMC e concentrazioni di tenofovir inferiori più del 90% nel plasma in confronto a una dose orale di 245 mg di tenofovir disoproxil.

Eliminazione

Bictegravir viene eliminato principalmente dal metabolismo epatico. L'escrezione renale di bictegravir intatto è una via secondaria (~ 1% della dose). L'emivita plasmatica del bictegravir è di 17,3 ore.

Emtricitabina viene principalmente escreta dai reni mediante filtrazione glomerulare e secrezione tubulare attiva. L'emivita plasmatica di emtricitabina è di circa 10 ore.

Tenofovir alafenamide è eliminato principalmente dopo metabolismo a tenofovir. Tenofovir alafenamide e tenofovir hanno un'emivita plasmatica mediana, rispettivamente, di 0,51 e 32,37 ore. Tenofovir è eliminato dall'organismo tramite i reni, sia mediante filtrazione glomerulare che mediante secrezione tubulare attiva. L'escrezione renale di tenofovir alafenamide intatto è una via secondaria con meno dell'1% della dose eliminata nelle urine.

Linearità

La farmacocinetica a dosi multiple di bictegravir è proporzionale alla dose nell'intervallo di dosi da 25 a 100 mg. La farmacocinetica a dosi multiple di emtricitabina è proporzionale alla dose nell'intervallo di dosi da 25 a 200 mg. Le esposizioni a tenofovir alafenamide sono proporzionali alla dose nell'intervallo di dosi da 8 mg a 125 mg.

Altre popolazioni speciali

Compromissione epatica
Non sono stati osservati cambiamenti clinicamente rilevanti della farmacocinetica di bictegravir in soggetti con compromissione epatica moderata. La farmacocinetica di emtricitabina non è stata studiata nei pazienti con compromissione epatica; tuttavia, emtricitabina non è metabolizzata in misura significativa dagli enzimi epatici e quindi l'effetto di una compromissione epatica dovrebbe essere limitato. Non sono stati osservati cambiamenti clinicamente rilevanti della farmacocinetica di tenofovir alafenamide o del suo metabolita tenofovir nei pazienti con compromissione epatica lieve, moderata o severa.

Compromissione renale:
Compromissione renale severa (clearance stimata della creatinina ≥ 15 e < 30 mL/minuto)
Negli studi di fase 1, non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti nella farmacocinetica di bictegravir, tenofovir alafenamide o tenofovir, tra soggetti sani e soggetti con grave compromissione renale (CrCl stimata ≥ 15 mL/min e < 30 mL/min). In uno studio di fase 1 separato con la sola emtricitabina, l'esposizione sistemica media a emtricitabina è stata maggiore nei pazienti con grave compromissione renale (CrCl < 30 mL/min) (33,7 μg • h/mL) rispetto ai soggetti con funzione renale normale (11,8 μg • h/mL). Nei soggetti con clearance stimata della creatinina ≥ 15 mL/min e < 30 mL/min, la sicurezza di Biktarvy non è stata stabilita.

Nefropatia allo stadio terminale (clearance stimata della creatinina < 15 mL/minuto)
Nello studio GS-US-292-1825, le esposizioni a emtricitabina e tenofovir in 12 pazienti con nefropatia allo stadio terminale (CrCl stimata < 15 mL/min), sottoposti a emodialisi cronica, che hanno ricevuto emtricitabina + tenofovir alafenamide in combinazione con elvitegravir + cobicistat, come compressa di associazione a dose fissa, sono state notevolmente maggiori rispetto ai pazienti con funzione renale normale. Non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti nella farmacocinetica di tenofovir alafenamide tra i pazienti con nefropatia allo stadio terminale sottoposti a emodialisi cronica e i soggetti con funzione renale normale. Nella fase di estensione dello studio GS-US-292-1825, è stata osservata una C_{trough} di bictegravir inferiore nei pazienti con nefropatia allo stadio terminale che hanno ricevuto Biktarvy, rispetto ai pazienti con funzione renale normale, ma questa differenza non è stata considerata clinicamente rilevante. In questo studio, nei pazienti con nefropatia allo stadio terminale, sottoposti a emodialisi cronica, non sono state identificate reazioni avverse aggiuntive (vedere paragrafo 4.8).

Non esistono dati sulla farmacocinetica di bictegravir, emtricitabina o tenofovir alafenamide in pazienti con nefropatia allo stadio terminale (CrCl stimata < 15 mL/min) non sottoposti a emodialisi cronica. La sicurezza di Biktarvy in questi pazienti non è stata stabilita.

Età, sesso ed etnia
La farmacocinetica di bictegravir, emtricitabina e tenofovir non è stata completamente valutata negli anziani (≥ 65 anni di età). Le analisi di popolazione utilizzando dati di farmacocinetica combinati ottenuti da studi su soggetti adulti non hanno evidenziato differenze clinicamente rilevanti dovute all'età, al sesso o all'etnia in relazione all'esposizione a bictegravir, emtricitabina o tenofovir alafenamide.

Popolazione pediatrica
Nello studio GS-US-380-1474, la C_{max} media di bictegravir e le esposizioni a emtricitabina e tenofovir alafenamide (AUC e/o C_{max}) raggiunte nei 50 bambini di età compresa tra 6 e < 12 anni (≥ 25 kg) che hanno ricevuto una dose di B/F/TAF pari a 50 mg/200 mg/25 mg e nei 22 bambini di età ≥ 2 anni (da ≥ 14 a < 25 kg) che hanno ricevuto una dose di B/F/TAF pari a 30 mg/120 mg/15 mg erano generalmente superiori rispetto alle esposizioni degli adulti. Le esposizioni a bictegravir, emtricitabina, tenofovir alafenamide e tenofovir dei bambini, degli adolescenti e degli adulti sono riportate nella Tabella 5.

Tabella 5: Esposizioni a bictegravir, emtricitabina, tenofovir alafenamide e tenofovir dei bambini, degli adolescenti e degli adulti

	Bambini di età ≥ 2 anni Da ≥ 14 a < 25 kg[a]	**Bambini di età compresa tra 6 e < 12 anni ≥ 25 kg[a]**	**Adolescenti di età compresa tra 12 e < 18 anni ≥ 35 kg[a]**	**Adulti[b]**
	B/F/TAF (30 mg/120 mg/15 mg)	**B/F/TAF (50 mg/200 mg/25 mg)**		
	n = 12	n = 25	n = 24	n = 77
BIC				
AUC_{tau} (ng • h/mL)	108 364,5 (22,9)	121 034,2 (36,4)	109 668,1 (30,6)	94 227,1 (34,7)
C_{max} (ng/mL)	10 040,0 (19,9)	10 988,8 (28,3)	8 087,1 (29,9)	6 801,6 (30,1)
C_{tau} (ng/mL)	1 924,5 (78,3)[c]	2 366,6 (78,8)[d]	2 327,4 (48,6)	2 256,7 (47,3)[g]
FTC				
AUC_{tau} (ng • h/mL)	14 991,2 (21,9)	17 565,1 (36,9)	13 579,1 (21,7)	12 293,6 (29,2)
C_{max} (ng/mL)	3 849,2 (34,7)	3 888,4 (31,0)	2 689,2 (34,0)	2 127,0 (34,7)
C_{tau} (ng/mL)	210,3 (242,9)[c]	226,7 (322,8)[d]	64,4 (25,0)	96,0 (37,4)[h]
TAF				
AUC_{tau} (ng • h/mL)	305,4 (42,6)	434,5 (94,9)[e]	347,9 (113,2)[f]	229,3 (63,0)
C_{max} (ng/mL)	413,8 (31,0)	581,8 (99,9)[d]	333,9 (110,6)	276,5 (62,4)
C_{tau} (ng/mL)	N/A	N/A	N/A	N/A
TFV				
AUC_{tau} (ng • h/mL)	326,6 (23,8)	427,7 (28,5)	333,5 (31,5)	292,6 (27,4)[i]
C_{max} (ng/mL)	21,9 (29,2)	35,5 (89,0)	24,0 (64,2)	15,2 (26,1)[i]
C_{tau} (ng/mL)	10,3 (30,5)[c]	14,0 (30,2)[d]	11,1 (32,4)	10,6 (28,5)[i]

BIC = bictegravir; FTC = emtricitabina; TAF = tenofovir alafenamide fumarato; TFV = tenofovir
N/A = non applicabile; %CV = coefficiente di variazione percentuale

Dati presentati come media (%CV).
a Dati della PK intensiva dello studio GS-US-380-1474
b Dati della PK intensiva degli studi GS-US-380-1489, GS-US-380-1490, GS-US-380-1844 e GS-US-380-1878 per le esposizioni PK a BIC, FTC e TAF e dati della PK di popolazione degli studi GS-US-292-0104 e GS-US-292-0111 per le esposizioni PK a TFV
c n = 11
d n = 24
e n = 22
f n = 23
g n = 75
h n = 74
i n = 841

Gravidanza
Le esposizioni plasmatiche a bictegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamide durante la gravidanza sono state più basse che dopo il parto, mentre le esposizioni dopo il parto sono state generalmente superiori rispetto alle donne adulte non in gravidanza (Tabella 6). Le esposizioni sono state generalmente simili tra il secondo e il terzo trimestre di gravidanza; le esposizioni sono state anche generalmente simili tra la 6ª e la 12ª settimana dopo il parto. Sulla base del rapporto tra esposizione e risposta relativo a bictegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamide, le variazioni dell'esposizione durante la gravidanza non sono considerate clinicamente rilevanti; tuttavia, si raccomandano specifici aggiustamenti della dose in caso di co-somministrazione con medicinali per via orale o integratori contenenti cationi polivalenti nelle pazienti in gravidanza (vedere paragrafo 4.5).

Tabella 6: Parametri PK allo stato stazionario di bictegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamide in donne in gravidanza con infezione da HIV e in soppressione virologica nel terzo trimetre e alla 12ª settimana dopo il parto rispetto ai dati storici in donne adulte non in gravidanza con infezione da HIV-1

Media parametro (%CV)	Terzo trimestre (N = 30)	Settimana 12 dopo il parto (N = 32)	Donne adulte non in gravidanza con infezione da HIV-1
Bictegravir			
C_{max} (µg per mL)	5,37 (25,9)	11,0 (24,9)	6,15 (22,9)[b]
AUC_{tau} (µg•h per mL)	60,2 (29,1)	148 (28,5)	102 (26,9)[b]
AUC_{tau} non legata[a] (µg•h per mL)	0,219 (33,9)	0,374 (32,2)	N/A
C_{trough} (µg per mL)	1,07 (41,7)	3,64 (34,1)	2,61 (35,2)[b]
Emtricitabina			
C_{max} (µg per mL)	2,59 (26,5)	3,36 (26,9)	2,13 (34,7)[c]
AUC_{tau} (µg•h per mL)	10,4 (20,3)	15,3 (21,9)	12,3 (29,2)[c]
C_{trough} (µg per mL)	0,05 (27,2)	0,08 (33,7)	0,096 (37,4)[c]
Tenofovir alafenamide			
C_{max} (µg per mL)	0,27 (42,1)	0,49 (52,5)	0,121 (15,4)[d]
AUC_{tau} (µg•h per mL)	0,21 (45,0)	0,30 (31,8)	0,142 (17,3)[d]
AUC_{tau} non legata[a] (µg•h per mL)	0,016 (28,4)	0,017 (23,4)	N/A

CV = coefficiente di variazione; N/A = non applicabile
a Calcolata correggendo la AUC_{tau} individuale stimata per la frazione % non legata.
b Dati dell'analisi PK di popolazione degli studi 1489, 1490, 1844 e 1878; N = 1 193.
c Dati dell'analisi PK intensiva degli studi 1489, 1490, 1844 e 1878; N = 77.
d Dati dell'analisi PK di popolazione degli studi 1489 e 1490; N = 486.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Bictegravir non è risultato mutageno o clastogenico nei test convenzionali di genotossicità.

Bictegravir non è risultato cancerogeno in uno studio su topo transgenico rasH2 della durata di 6 mesi (a dosi fino a 100 mg/kg/die nei maschi e 300 mg/kg/die nelle femmine, con conseguente esposizione di circa 15 e 23 volte, rispettivamente nei maschi e nelle femmine, l'esposizione nell'uomo alla dose umana raccomandata) né in uno studio sui ratti della durata di 2 anni (a dosi fino a 300 mg/kg/die, che hanno avuto come effetto esposizioni di circa 31 volte l'esposizione negli uomini).

Gli studi su bictegravir nelle scimmie hanno rivelato che il fegato è il principale organo bersaglio della tossicità. La tossicità epatobiliare è stata descritta in uno studio di 39 settimane alla dose di 1 000 mg/kg/die, che ha provocato un'esposizione di circa 16 volte l'esposizione nell'uomo alla dose umana raccomandata ed è stato parzialmente reversibile dopo un periodo di recupero di 4 settimane.

Gli studi sugli animali con bictegravir non hanno mostrato alcuna evidenza di teratogenicità o di effetto sulla funzione riproduttiva. Nella progenie delle madri di ratti e conigli trattati con bictegravir durante la gravidanza non sono stati rilevati effetti tossicologicamente significativi sugli endpoint dello sviluppo.

I dati preclinici su emtricitabina non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione e dello sviluppo. Emtricitabina ha un basso potenziale cancerogeno nel topo e nel ratto.

Nel ratto e nel cane, gli studi preclinici condotti con tenofovir alafenamide hanno mostrato che l'osso e i reni sono i principali organi bersaglio di tossicità. La tossicità ossea è stata osservata come ridotta densità minerale ossea in ratti e cani a esposizioni di tenofovir almeno 43 volte superiori rispetto a quelle attese dopo somministrazione di bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamide (B/F/TAF). Un'infiltrazione minima di istiociti era presente nell'occhio dei cani a esposizioni di tenofovir alafenamide e tenofovir circa 14 e 43 volte superiori, rispettivamente, rispetto a quelle attese dopo la somministrazione di B/F/TAF.

Tenofovir alafenamide non è risultato mutageno o clastogenico in test convenzionali di genotossicità.

Poiché l'esposizione a tenofovir è minore nel ratto e nel topo dopo somministrazione di tenofovir alafenamide rispetto a tenofovir disoproxil, gli studi di cancerogenesi e uno studio peri- e postnatale nel ratto sono stati condotti solo con tenofovir disoproxil. Non sono stati evidenziati rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di potenziale cancerogeno e tossicità della riproduzione e dello sviluppo. Gli studi di tossicità della riproduzione effettuati in ratti e conigli non hanno evidenziato effetti sui parametri di accoppiamento, fertilità, gravidanza o fetali. Tuttavia, in uno studio di tossicità peri- e postnatale, tenofovir disoproxil ha ridotto l'indice di vitalità e il peso dei cuccioli a dosi materne tossiche.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa
Cellulosa microcristallina (E460)
Croscarmellosa sodica (E468)
Magnesio stearato (E470b)

Film di rivestimento
Polivinile alcool (E203)
Titanio diossido (E171)
Macrogol (E1521)
Talco (E553b)
Ferro ossido rosso (E172)
Ferro ossido nero (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Flacone
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità. Tenere il flacone ben chiuso. Non usare se il sigillo sull'apertura del flacone è rotto o mancante.

Blister
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità. Non usare se il foglio sul blister è rotto o forato.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Sono disponibili le seguenti confezioni:

Flacone
Le compresse di Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg e 50 mg/200 mg/25 mg sono confezionate in un flacone bianco in polietilene ad alta densità (HDPE) con una capsula di chiusura a prova di bambino, a filettatura continua, in polipropilene, rivestito con uno strato in pellicola d'alluminio attivato per induzione, contenente 30 compresse rivestite con film. Ogni flacone contiene gel di silice come essiccante e spirale in poliestere.

- Confezionamento esterno contenente 1 flacone da 30 compresse rivestite con film
- Confezionamento esterno contenente 90 (3 flaconi da 30) compresse rivestite con film.

Blister
Confezioni blister di Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg costituite da un film di polivinilcloruro/polietilene/policlorotrifluoroetilene (PVC/PE/PCTFE), sigillato su materiale di copertura in foglio di alluminio, dotate di un essiccante a setaccio molecolare all'interno di ciascuna cavità del blister.

- Confezionamento esterno contenente 30 compresse rivestite con film (4 strip blister contenenti 7 compresse rivestite con film e 1 strip blister contenente 2 compresse rivestite con film).
- Confezionamento esterno contenente 90 (3 confezioni blister da 30) compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/18/1289/001
EU/1/18/1289/002
EU/1/18/1289/003
EU/1/18/1289/004
EU/1/18/1289/005
EU/1/18/1289/006

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 21 giugno 2018

Data del rinnovo più recente: 10 gennaio 2023

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

12/2025

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, http://www.ema.europa.eu.

BIKTARVY (bictegravir 50 mg/emtricitabina 200 mg/tenofovir alafenamide 25 mg) 30 compresse rivestite con film in flacone - A.I.C. n 046773014

BIKTARVY (bictegravir 30 mg/emtricitabina 120 mg/tenofovir alafenamide 15 mg) 30 compresse rivestite con film in flacone - A.I.C. n 046773053

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta (RNRL) – Centri ospedalieri o specialisti: infettivologo
Classe di rimborsabilità H
Prezzo ex-factory (IVA esclusa): 953,00 euro
Prezzo al pubblico (IVA inclusa): 1.572,83 euro
Su tale prezzo si applicano le riduzioni previste dalle Determinazioni AIFA vigenti e lo sconto obbligatorio sulle forniture cedute alle strutture pubbliche e private accreditate con SSN come da accordi negoziali.

Le confezioni non riportate non sono disponibili sul mercato.