



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número:

Referencia: EX-2019-68777303-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2019-68777303-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GADOR SA solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada BIKTARVY / EMTRICITABINA - TENOFOVIR ALAFENAMIDA – BICTEGRAVIR, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / EMTRICITABINA 200 mg - TENOFOVIR ALAFENAMIDA (COMO TENOFOVIR ALAFENAMIDA FUMARATO 28,04 mg) 25 mg –BICTEGRAVIR (COMO BICTEGRAVIR SÓDICO 52,45 mg) 50 mg; aprobada por Certificado N° 58917.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma GADOR S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada BIKTARVY / EMTRICITABINA - TENOFOVIR ALAFENAMIDA – BICTEGRAVIR, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / EMTRICITABINA 200 mg - TENOFOVIR ALAFENAMIDA (COMO TENOFOVIR ALAFENAMIDA FUMARATO 28,04 mg) 25 mg –BICTEGRAVIR (COMO BICTEGRAVIR SÓDICO 52,45 mg) 50 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-07003379-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2020-07004755-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 58917, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2019-68777303-APN-DGA#ANMAT

ORIGINAL

PROYECTO DE PROSPECTO

BIKTARVY®

BICTEGRAVIR 50 mg/EMTRICITABINA 200 mg/TENOFOVIR ALAFENAMIDA 25 mg

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de **BIKTARVY®** contiene:

Bictegravir (equivalente a 52.45 mg de Bictegravir sódico)	50 mg
Emtricitabina	200 mg
Tenofovir alafenamida (equivalente a 28.04 mg de Tenofovir alafenamida fumarato)	25 mg
Excipientes:	
Celulosa microcristalina	361.34 mg
Croscarmelosa sódica	49.54 mg
Estearato de magnesio	8.63 mg
Alcohol polivinílico ¹⁾	8.4 mg
Dióxido de titanio ¹⁾	4.6 mg
Polietilenglicol ¹⁾	4.2 mg
Talco ¹⁾	3.1 mg
Óxido de hierro rojo (CIN°77491) ¹⁾	0.5 mg
Óxido de Hierro negro (CIN°77499) ¹⁾	0.1 mg

¹⁾ Se refiere a los componentes del Opadry II marrón 85F165072

BIKTARVY es un medicamento libre de gluten.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: Antivirales para uso sistémico; antivirales para el tratamiento de infecciones por VIH y combinaciones. Código ATC: J05AR20.


INDICACIONES Y USO

BIKTARVY® está indicado para el tratamiento de adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VIH-1) sin resistencia viral actual o previa a los inhibidores de la integrasa, a emtricitabina o a tenofovir


CARACTERÍSTICAS/PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

DESCRIPCIÓN

Los comprimidos de **BIKTARVY** contienen bictegravir 50 mg, emtricitabina 200 mg, tenofovir alafenamida 25 mg y los siguientes excipientes: Celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol, talco, óxido de hierro rojo, óxido de hierro negro.


Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-68996523-CAPN-DGA#ANMAT


Rosana M. Hilal
Co-Directora Técnica
M.N. 14.086

Los comprimidos recubiertos de BIKTARVY son marcados en una de las caras del comprimido con «GSI» y en la otra cara del comprimido con «9883».

Los comprimidos de BIKTARVY se administran por vía oral.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Mecanismo de acción

Bictegravir es un inhibidor de la transferencia de las hebras de la integrasa (INI) que se une al sitio activo de la integrasa y bloquea la transferencia de hebras para la integración del ácido desoxirribonucleico (ADN) retroviral, que es esencial para el ciclo de replicación del VIH. Bictegravir muestra actividad frente al VIH-1 y al VIH-2.

Emtricitabina es un inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósidos (ITIAN) y un análogo nucleósido de 2'-desoxicitidina. Emtricitabina se fosforila por enzimas celulares para formar emtricitabina trifosfato. Emtricitabina trifosfato inhibe la replicación del VIH a través de su incorporación en el ADN viral mediante la transcriptasa inversa (TI) del VIH, lo que ocasiona la finalización de la cadena de ADN. Emtricitabina muestra actividad frente al VIH-1, VIH-2 y VHB.

Tenofovir alafenamida es un inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleótido (ITIAN) y un profármaco fosfonamidato de tenofovir (análogo de 2'-desoxiadenosina monofosfato). Tenofovir alafenamida es permeable en las células y, debido a su mayor estabilidad plasmática y activación intracelular mediante hidrólisis por la catepsina A, tenofovir alafenamida es más eficaz que tenofovir disoproxilo fumarato en cuanto a la carga de tenofovir en las células mononucleares de sangre periférica (PBMC, *peripheral blood mononuclear cells*) (incluyendo linfocitos y otras células diana del VIH) y los macrófagos. Tenofovir intracelular se fosforila a continuación al metabolito farmacológicamente activo tenofovir difosfato. Tenofovir difosfato inhibe la replicación del VIH mediante su incorporación en el ADN viral por la TI del VIH, lo que produce la interrupción de la cadena de ADN. Tenofovir muestra actividad frente al VIH-1, VIH-2 y VHB.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Bictegravir se absorbe después de la administración oral y alcanza concentraciones plasmáticas máximas 2,0 a 4,0 horas después de la administración de B/F/TAF. En condiciones de ayuno, la administración de B/F/TAF con ingesta de poca grasa (~ 600 kcal, 27 % de grasa) o de mucha grasa (~ 800 kcal, 50 % de grasa) dio como resultado un aumento del AUC de bictegravir (24 %). Este modesto cambio no se considera clínicamente significativo y B/F/TAF se puede administrar con o sin alimentos.

Después de la administración oral de B/F/TAF con o sin alimentos en adultos infectados con VIH-1, las medias de los parámetros farmacocinéticos de múltiples administraciones (CV%) de bictegravir fueron $C_{\text{máx}} = 6,15 \mu\text{g/ml}$ (22,9 %), $\text{AUC}_{\text{tau}} = 102 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (26,9 %) y $C_{\text{valle}} = 2,61 \mu\text{g/ml}$ (35,2 %).

Emtricitabina se absorbe de forma rápida y extensa después de la administración oral con unas concentraciones plasmáticas máximas 1,5 a 2,0 horas después de la administración de B/F/TAF. La media de biodisponibilidad absoluta de emtricitabina en cápsulas duras de 200 mg fue del 93 %. La exposición sistémica de emtricitabina no se vio afectada cuando emtricitabina se administró con alimentos y B/F/TAF se puede administrar con o sin alimentos.

Después de la administración oral de B/F/TAF con o sin alimentos en adultos infectados por el VIH-1, las medias de los parámetros farmacocinéticos de múltiples administraciones (CV%) de emtricitabina fueron $C_{\text{máx}} = 2,13 \mu\text{g/ml}$ (34,7 %), $\text{AUC}_{\text{tau}} = 12,3 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (29,2 %) y $C_{\text{valle}} = 0,096 \mu\text{g/ml}$ (37,4 %).

Tenofovir alafenamida se absorbe de forma rápida después de la administración oral, alcanzándose las concentraciones plasmáticas máximas 0,5 a 2,0 horas después de la administración de B/F/TAF. En condiciones en ayunas, la administración de tenofovir alafenamida con ingesta de poca grasa (~ 600 kcal, 27 % de grasa) y de mucha grasa (~ 800 kcal, 50 % de grasa) dio como resultado un

Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-68996523-APN-DGA#ANMAT

Gador S.A.
Rosana M. Hilal
Co-Directora Técnica
M.N. 14.068

aumento del $AUC_{\text{últ}}$ de un 48 % y un 63 %, respectivamente. Estos modestos cambios no se consideran clínicamente significativos y B/F/TAF se puede administrar con o sin alimentos.

Después de la administración oral de B/F/TAF con o sin alimentos en adultos infectados por el VIH-1, los parámetros farmacocinéticos medios de administraciones múltiples (CV%) de tenofovir alafenamida fueron $C_{\text{máx}} = 0,121 \mu\text{g/ml}$ (15,4 %) y $AUC_{\text{tau}} = 0,142 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (17,3 %).

Distribución

La unión *in vitro* de bicitegravir a las proteínas plasmáticas humanas fue > 99 % (fracción libre ~ 0,25 %). El cociente entre la concentración de bicitegravir *in vitro* en sangre humana y plasma fue 0,64.

La unión *in vitro* de emtricitabina a proteínas plasmáticas humanas fue <4 % y resultó independiente de la concentración en el rango de 0,02 a 200 $\mu\text{g/ml}$. A la concentración plasmática máxima, la relación de la concentración media del fármaco entre plasma y sangre fue ~ 1,0, y la relación de concentración media del fármaco entre semen y plasma fue ~ 4,0.

La unión *in vitro* de tenofovir a proteínas plasmáticas humanas es inferior al 0,7 % y es independiente de la concentración en el rango de 0,01-25 $\mu\text{g/ml}$. La unión *ex-vivo* de tenofovir alafenamida a proteínas plasmáticas en las muestras recogidas durante los estudios clínicos fue de aproximadamente el 80 %.

Biotransformación

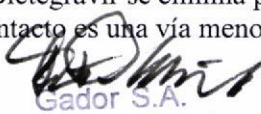
El metabolismo es la principal vía de eliminación para bicitegravir en seres humanos. Los estudios de fenotipado *in vitro* mostraron que bicitegravir se metaboliza principalmente por CYP3A y UGT1A1. Después de la administración oral de una dosis única de [^{14}C]-bicitegravir, ~ 60 % de la dosis en las heces incluyó el precursor inalterado, el conjugado de desfluorohidroxi-BIC-cisteína y otros metabolitos oxidativos menores. En orina se recogió el 35 % de la dosis, y consistió principalmente en el glucurónido de bicitegravir y en otros metabolitos oxidativos menores y sus conjugados de fase II. El aclaramiento renal del precursor inalterado fue mínimo.

Tras la administración de [^{14}C]-emtricitabina, se obtuvo una recuperación completa de la dosis de emtricitabina en la orina (~ 86 %) y las heces (~ 14 %). El 13 % de la dosis se recuperó en la orina en forma de tres aparentes metabolitos. La biotransformación de emtricitabina comprende la oxidación del radical tiólico, para dar los diastereómeros 3'-sulfóxido (~ 9 % de la dosis), y la conjugación con el ácido glucurónico, para formar el 2'-O-glucurónido (~ 4 % de la dosis). No hubo otros metabolitos identificables.

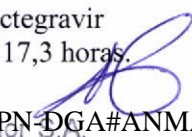
El metabolismo es la ruta de eliminación principal de tenofovir alafenamida en los seres humanos, suponiendo > 80% de una dosis oral. Los estudios *in vitro* han mostrado que tenofovir alafenamida se metaboliza a tenofovir (metabolito principal) por medio de la catepsina A en las PBMC (incluyendo linfocitos y otras células diana del VIH) y los macrófagos, y por medio de la carboxilesterasa-1 en los hepatocitos. *In vivo*, tenofovir alafenamida se hidroliza en las células para formar tenofovir (metabolito principal), que se fosforila al metabolito activo, tenofovir difosfato. En los estudios clínicos humanos, una dosis oral de 25 mg de tenofovir alafenamida dio lugar a unas concentraciones de tenofovir difosfato más de 4 veces superiores en las PBMC y más del 90 % de las concentraciones menores de tenofovir en plasma, en comparación con una dosis oral de 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato.

Eliminación

Bicitegravir se elimina principalmente por metabolismo hepático. La excreción renal de bicitegravir intacto es una vía menor (~ 1 % de la dosis). La semivida de bicitegravir en plasma fue de 17,3 horas.


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-68996523-APN-DGA#ANMAT


Gador S.A.
Rosana M. Hilal
Co-Directora Técnica
M.N. 14.086

Emtricitabina se excreta principalmente a través de los riñones, por filtración glomerular y por secreción tubular activa. La semivida de emtricitabina en plasma fue de aproximadamente 10 horas. Tenofovir alafenamida se elimina después de la metabolización a tenofovir. Tenofovir alafenamida y tenofovir tienen una mediana de semivida plasmática de 0,51 y 32,37 horas, respectivamente. Tenofovir se elimina a través de los riñones por filtración glomerular y secreción tubular activa. La excreción renal de tenofovir alafenamida intacto es una vía menor, eliminándose en orina menos del 1 % de la dosis.

Linealidad

La farmacocinética de múltiples administraciones de bictegravir es proporcional a la dosis en un intervalo de dosis de 25 a 100 mg. La farmacocinética de múltiples administraciones de emtricitabina es proporcional a la dosis en el intervalo de 25 a 200 mg. Las exposiciones a tenofovir alafenamida son proporcionales a la dosis en el intervalo de 8 mg a 125 mg.

Otras poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de bictegravir, tenofovir alafenamida, o tenofovir entre los sujetos sanos y los pacientes con insuficiencia renal grave (ClCr estimado < 30 ml/min). No existen datos farmacocinéticos de bictegravir o tenofovir alafenamida en pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 15 ml/min. La exposición sistémica media a emtricitabina fue mayor en pacientes con insuficiencia renal grave (CrCl < 30 ml/min) (33,7 µg•h/ml) que en sujetos con función renal normal (11,8 µg•h/ml).

Insuficiencia hepática

No se observaron cambios clínicamente relevantes en la farmacocinética de bictegravir en sujetos con insuficiencia hepática moderada. La farmacocinética de emtricitabina no se ha estudiado en sujetos con insuficiencia hepática; sin embargo, emtricitabina no sufre un metabolismo significativo a través de las enzimas hepáticas, por lo que la repercusión de la insuficiencia hepática debería ser escasa. No se observaron cambios clínicamente relevantes en la farmacocinética de tenofovir alafenamida o en su metabolito tenofovir en los pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave.

Edad, sexo y raza


La farmacocinética de bictegravir, emtricitabina y tenofovir no se ha evaluado por completo en los pacientes de edad avanzada (≥65 años de edad). Los análisis de población en los que se utilizaron datos farmacocinéticos combinados de ensayos en adultos no identificaron diferencias clínicamente relevantes debidas a la edad, sexo o raza en las exposiciones de bictegravir, emtricitabina o tenofovir alafenamida o tenofovir alafenamida.

Microbiología

Actividad antiviral *in vitro*

La actividad antiviral de emtricitabina frente a aislados clínicos y de laboratorio del VIH-1 se evaluó en líneas celulares linfoblastoides, PBMC, células monocíticas/macrofágicas primarias y linfocitos T CD4+. Los valores de la concentración eficaz 50 % (CE₅₀) de bictegravir oscilaron entre < 0,05 y 6,6 nM. La CE₉₅ ajustada a proteínas de bictegravir fue 361 nM (0,162 microgramos/ml) para la cepa salvaje del virus VIH-1. Bictegravir mostró actividad antiviral en cultivos celulares frente al grupo del VIH-1 (M, N y O), incluidos los subtipos A, B, C, D, E, F y G (con valores de CE₅₀ de < 0,05 a 1,71 nM), y frente al VIH-2 (CE₅₀ = 1,1 nM).

La actividad antiviral de emtricitabina frente a aislados clínicos y de laboratorio del VIH-1 se evaluó en líneas celulares linfoblastoides, en la línea celular MAGI CCR5 y en PBMC. Los valores de CE₅₀ de emtricitabina oscilaron entre 0,0013 y 0,64 µM. Emtricitabina mostró actividad antiviral en cultivos celulares frente a los clados del VIH-1 A, B, C, D, E, F y G (valores de CE₅₀ de 0,007 a 0,075 µM) y presentó actividad específica frente al VIH-2 (valores de CE₅₀ de 0,007 a 1,5 µM).


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-68996523-APN-DGA#ANMAT


Gador S.A.
Rosana M. Hilal
Directora Técnica
M.N. 14.086

La actividad antiviral de tenofovir alafenamida frente a aislados clínicos y de laboratorio del subtipo B del VIH-1 se evaluó en líneas celulares linfoblastoides, PBMC, células monocíticas/macrofágicas primarias y linfocitos T CD4. Los valores de CE₅₀ de tenofovir alafenamida oscilaron entre 2,0 y 14,7 nM. Tenofovir alafenamida mostró actividad antiviral en cultivos celulares frente a todos los grupos del VIH-1 (M, N y O), incluyendo los subtipos A, B, C, D, E, F y G (valores de CE₅₀ de 0,10 a 12,0 nM) y presentó actividad específica frente al VIH-2 (valores de CE₅₀ de 0,91 a 2,63 nM).

Resistencia

In vitro

Se han seleccionado aislados de VIH-1 con sensibilidad reducida a bicitegravir en cultivo celular. En una selección se observaron las sustituciones de los aminoácidos M50I y R263K, y la sensibilidad fenotípica a bicitegravir se redujo en 1,3; 2,2 y 2,9 veces para M50I, R263K y M50I + R263K, respectivamente. En una segunda selección se observaron las sustituciones de los aminoácidos T66I y S153F, y la sensibilidad fenotípica a bicitegravir se desplazó hasta 0,4; 1,9 y 0,5 veces para T66I, S153F y T66I + S153F, respectivamente.

Los aislados del VIH-1 con sensibilidad reducida a emtricitabina han sido seleccionados en cultivo celular y tenían mutaciones M184V/I en la TI del VIH-1.

Los aislados del VIH-1 con sensibilidad reducida a tenofovir alafenamida han sido seleccionados en cultivo celular y portaban la mutación K65R en la TI del VIH-1; además, se ha observado transitoriamente una mutación K70E en la TI del VIH-1. Los aislados del VIH-1 con la mutación K65R tienen bajo nivel de sensibilidad reducida a abacavir, emtricitabina, tenofovir y lamivudina. En estudios de selección de resistencia a medicamentos *in vitro* con tenofovir alafenamida no se ha observado desarrollo de alto nivel de resistencia después del cultivo prolongado.

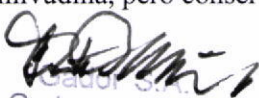
En pacientes que no habían recibido tratamiento previo (estudios GS-US-380-1489 y GS-US-380-1490) y virológicamente suprimidos (estudios GS-US-380-1844 y GS-US-380-1878), ningún paciente que recibió BIKTARVY tuvo VIH-1 con resistencia genotípica o fenotípica emergente a bicitegravir, emtricitabina o tenofovir alafenamida en la población de análisis de resistencia (n=13 con ARN del VIH-1 \geq 200 copias/ml en el momento de confirmarse el fracaso virológico, la semana 48 o el abandono temprano del fármaco del estudio). En el momento del ingreso en el estudio, seis pacientes que no habían recibido tratamiento previo y un paciente virológicamente suprimido que recibió BIKTARVY presentaron mutaciones preexistentes asociadas a resistencia a INI (6 sujetos con T97A y un sujeto que no había recibido tratamiento previo con Q148H + G140S); todos tuvieron ARN del VIH-1 < 50 copias/ml en la semana 48.

Resistencia cruzada


La sensibilidad de bicitegravir se analizó en 64 aislados clínicos resistentes a INI (20 con sustituciones simples y 44 con 2 o más sustituciones). De estos, todos los aislados mutantes simples y dobles carentes de Q148H/K/R y 10 de 24 aislados con Q148H/K/R con sustituciones asociadas a resistencia adicional a INI tenían una sensibilidad reducida \leq 2,5 veces a bicitegravir; se encontró una sensibilidad reducida > 2,5 veces a bicitegravir en 14 de los 24 aislados que contenían sustituciones de G140A/C/S y Q148H/R/K en la integrasa. De ellos, 9 de los 14 cultivos aislados tenían mutaciones adicionales en L74M, T97A o E138A/K. Además, las líneas celulares mutantes con G118R y T97A + G118R tenían una sensibilidad reducida 3,4 y 2,8 veces a bicitegravir, respectivamente. La relevancia de estos datos de resistencia cruzada *in vitro* aún está por establecerse en la práctica clínica.

Bicitegravir demostró una actividad antiviral equivalente frente a 5 clones mutantes del VIH-1 resistentes a ITINN, 3 resistentes a ITIAN y 4 resistentes a IP en comparación con la cepa salvaje.

Los virus resistentes a emtricitabina con la sustitución M184V/I mostraron resistencia cruzada con lamivudina, pero conservaron la sensibilidad a didanosina, estavudina, tenofovir y zidovudina.


Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-68996523-APN-DGA#ANMAT
Gador S.A.


Rosana M. Hilal 5
Co-Directora Técnica
M.N. 14.088

Las mutaciones K65R y K70E tienen como resultado una sensibilidad reducida a abacavir, didanosina, lamivudina, emtricitabina y tenofovir, pero conservan la sensibilidad a zidovudina. El VIH-1 resistente a múltiples nucleósidos con una mutación de inserción doble T69S o con un complejo de mutación Q151M que incluye K65R, mostró una sensibilidad reducida a tenofovir alafenamida.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento debe ser iniciado por un médico con experiencia en el tratamiento de la infección por el VIH.

Posología

Un comprimido que se debe tomar una vez al día.

Dosis omitidas

Si el paciente omite una dosis de BIKTARVY en el plazo de 18 horas desde la hora normal de administración, debe tomar BIKTARVY lo antes posible y continuar con la pauta habitual de administración. Si el paciente omite una dosis de BIKTARVY durante más de 18 horas, no debe tomar la dosis omitida y simplemente debe continuar con la pauta habitual de administración.

Si el paciente vomita en el plazo de 1 hora después de tomar BIKTARVY, debe tomar otro comprimido. Si el paciente vomita transcurrida 1 hora de haber tomado BIKTARVY, no necesita tomar otra dosis de BIKTARVY hasta la próxima dosis habitual programada.

Pacientes de edad avanzada

Existen datos limitados sobre el uso de BIKTARVY en pacientes a partir de 65 años. No se requiere un ajuste de la dosis de BIKTARVY en pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de la dosis de BIKTARVY en pacientes con un aclaramiento de creatinina estimado (CrCl) ≥ 30 ml/min.

No se recomienda iniciar el tratamiento con BIKTARVY en pacientes con CrCl inferior a 30 ml/min, ya que no se dispone de datos suficientes sobre el uso de BIKTARVY en esta población.

Insuficiencia hepática

No se requiere un ajuste de la dosis de BIKTARVY en pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) o moderada (clase B de Child-Pugh). No se ha estudiado BIKTARVY en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh); por tanto, no se recomienda el uso de BIKTARVY en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Población pediátrica


No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de BIKTARVY en niños menores de 18 años de edad. No se dispone de datos.

Forma de administración

Vía oral.

BIKTARVY se puede tomar con o sin alimentos

El comprimido recubierto no se debe masticar, machacar ni partir.


Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


IF-2019-68996523-APNADGA#ANMAT

Rosana M. Hilal
Co-Directora Técnica
M.N. 14.086

Página 92 de 226

FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Los comprimidos recubiertos de BIKTARVY son marcados en una de las caras del comprimido con «GSI» y en la otra cara del comprimido con «9883».

Los comprimidos de BIKTARVY contienen bictegravir 50 mg, emtricitabina 200 mg y tenofovir alafenamida 25 mg.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.

Administración concomitante con rifampicina y hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) (ver sección interacciones).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES DE EMPLEO

A pesar de que se ha probado que una supresión viral eficaz con un tratamiento antirretroviral reduce sustancialmente el riesgo de transmisión sexual, no se puede excluir un riesgo residual. Se deben tomar precauciones, conforme a las directrices nacionales, para prevenir la transmisión.

Pacientes coinfectados por el VIH y el virus de las hepatitis B o C

Los pacientes con hepatitis B o C crónica tratados con terapia antirretroviral tienen un riesgo mayor de padecer reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales.

Los datos de seguridad y eficacia de BIKTARVY en pacientes coinfectados por el VIH-1 y el virus de la hepatitis C (VHC) son limitados.

BIKTARVY contiene tenofovir alafenamida, que es un componente activo contra el virus de la hepatitis B (VHB).

El abandono del tratamiento con BIKTARVY en pacientes coinfectados por VIH y VHB se puede asociar con exacerbaciones agudas graves de la hepatitis. Se debe efectuar un seguimiento estrecho, clínico y de laboratorio en pacientes coinfectados por VIH y VHB que abandonan el tratamiento con BIKTARVY, durante al menos varios meses después de suspender el tratamiento.


Enfermedad hepática

No se ha establecido la seguridad y eficacia de BIKTARVY en pacientes con trastornos hepáticos significativos subyacentes.

Los pacientes con insuficiencia hepática preexistente, incluida la hepatitis crónica activa, tienen una frecuencia aumentada de alteración de la función hepática durante la terapia antirretroviral combinada (TARC) y se deben controlar de acuerdo con las prácticas habituales. Si hay evidencia de empeoramiento de la enfermedad hepática en dichos pacientes, se tendrá que considerar la interrupción o abandono del tratamiento.

Peso y parámetros metabólicos

Durante el tratamiento antirretroviral se puede producir un aumento en el peso y en los niveles de glucosa y lípidos en sangre. Tales cambios podrían estar relacionados en parte con el control de la enfermedad y en parte con el estilo de vida. Para los lípidos, hay en algunos casos evidencia de un efecto del tratamiento, mientras que para la ganancia de peso no hay una evidencia sólida que relacione esto con un tratamiento en particular. Para monitorizar los niveles de lípidos y de glucosa en


Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.853.713

IF-2019-68996523-APN-DGA#ANMAT
Gador S.A.
Rosana M. Hilal 7
Co-Directora Técnica
M.N. 14.086
Página 93 de 226

sangre se hace referencia a las guías de tratamiento de la infección por el VIH. Los trastornos lipídicos se deben tratar como se considere clínicamente apropiado.

Disfunción mitocondrial después de la exposición *in utero*

Los análogos de nucleós(t)idos pueden afectar a la función mitocondrial en un grado variable, siendo más marcado con estavudina, didanosina y zidovudina. Existen informes de disfunción mitocondrial en lactantes VIH negativo expuestos *in utero* y/o post-parto a análogos de nucleósidos; estos concernieron predominantemente al tratamiento con pautas que contenían zidovudina. Las principales reacciones adversas notificadas fueron trastornos hematológicos (anemia, neutropenia) y trastornos metabólicos (hiperlactatemia, hiperlipasemia). Estas reacciones fueron a menudo transitorias. Se han notificado de forma rara trastornos neurológicos de aparición tardía (hipertonía, convulsión, comportamiento anormal). Actualmente no se sabe si estos trastornos neurológicos son transitorios o permanentes. Estos hallazgos se deben considerar en cualquier niño expuesto *in utero* a análogos de nucleós(t)idos que presenten hallazgos clínicos graves de etiología desconocida, especialmente hallazgos neurológicos. Estos hallazgos no afectan a las recomendaciones nacionales actuales para utilizar tratamiento antirretroviral en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión vertical del VIH.

Síndrome de reconstitución inmunitaria

Cuando se instaura una TARC en pacientes infectados por el VIH con deficiencia inmunitaria grave puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a patógenos oportunistas residuales o asintomáticos y provocar situaciones clínicas graves, o un empeoramiento de los síntomas. Normalmente estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después del inicio de la TARC. Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones incluyen: retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas o localizadas y neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y establecer un tratamiento cuando sea necesario.

Se han notificado también trastornos autoinmunitarios (como la enfermedad de Graves y hepatitis autoinmune) en caso de reconstitución inmunitaria; no obstante, el tiempo hasta el inicio notificado es más variable y estos acontecimientos se pueden producir muchos meses después del inicio del tratamiento.

Infecciones oportunistas

Se debe informar a los pacientes que ni BIKTARVY ni ningún otro tratamiento antirretroviral curan la infección por el VIH, y que pueden presentar infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por el VIH. Por lo tanto, los pacientes deben permanecer bajo estrecha observación clínica por médicos con experiencia en el tratamiento de pacientes con enfermedades asociadas al VIH.

Osteonecrosis

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con infección avanzada por el VIH y/o con exposición prolongada a la TARC, aunque se considera que la etiología es multifactorial (incluyendo uso de corticosteroides, consumo de alcohol, inmunodepresión grave, índice de masa corporal elevado). Se debe aconsejar a los pacientes de que consulten al médico si experimentan molestias o dolor articular, rigidez articular o dificultad para moverse.

Nefrotoxicidad

No se puede excluir un posible riesgo de nefrotoxicidad resultante de la exposición crónica a niveles bajos de tenofovir debido a la administración de tenofovir Alafenamida.


Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-68996523-APN-DGA#ANMAT


Gador S.A. 8
Rosana M. Hilal
Página 94 de 226 Co-Directora Técnica
M.N. 14.086

Administración concomitante de otros medicamentos

BIKTARVY no se debe administrar de forma concomitante y simultánea con antiácidos que contengan magnesio/aluminio, o suplementos de hierro en condiciones de ayuno. BIKTARVY se debe administrar al menos 2 horas antes de la administración de antiácidos, o tomarse con alimentos 2 horas después de la administración de antiácidos que contengan magnesio y/o aluminio. BIKTARVY se debe administrar al menos 2 horas antes de la administración de suplementos de hierro, o tomarse los dos juntos con alimentos.

No se recomienda la administración concomitante de algunos medicamentos con BIKTARVY: atazanavir, boceprevir, carbamazepina, ciclosporina (vía intravenosa u oral), oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína, rifabutina, rifapentina o sucralfato.

BIKTARVY no se debe administrar de forma concomitante con otros medicamentos antirretrovirales.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

BIKTARVY no se debe administrar de forma concomitante con medicamentos que contengan tenofovir alafenamida, tenofovir disoproxil, lamivudina o adefovir dipivoxil utilizados para el tratamiento de la infección por el VHB.

Bictegravir

Bictegravir es un sustrato de CYP3A y UGT1A1. La administración concomitante de bictegravir y medicamentos que inducen fuertemente tanto CYP3A como UGT1A1, tales como rifampicina o la hierba de San Juan, pueden disminuir significativamente las concentraciones plasmáticas de bictegravir, lo cual puede dar como resultado una pérdida del efecto terapéutico de BIKTARVY y el desarrollo de resistencias; por lo tanto, la administración concomitante está contraindicada. La administración concomitante de bictegravir con medicamentos que inhiben fuertemente tanto CYP3A como UGT1A1, tales como atazanavir, pueden aumentar mucho las concentraciones plasmáticas de bictegravir, por lo que no se recomienda la administración concomitante.

Bictegravir es a la vez sustrato de P-gp y BCRP (*breast cancer resistance protein*). La relevancia clínica de esta característica no está establecida. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando se combina bictegravir con medicamentos que se sabe que inhiben P-gp y/o BCRP (p.ej. macrólidos, ciclosporina, verapamilo, dronedarona, glecaprevir/pibrentasvir) (ver también la tabla a continuación).

Bictegravir inhibe el transportador de cationes orgánicos 2 (OCT2, *organic cation transporter 2*) y el transportador de expulsión de múltiples fármacos y de toxinas 1 (MATE1, *multidrug and toxin extrusion transporter 1*) *in vitro*. La administración concomitante de BIKTARVY con el sustrato de OCT2 y MATE1 metformina no produjo un aumento clínicamente significativo en la exposición a metformina. BIKTARVY se puede administrar de forma conjunta con sustratos de OCT2 y MATE1.

Bictegravir no es un inhibidor o inductor de CYP *in vivo*.

Emtricitabina

Los estudios *in vitro* y clínicos de interacciones medicamentosas farmacocinéticas han mostrado que el potencial de interacciones mediadas por CYP entre emtricitabina y otros medicamentos es bajo. La administración concomitante de emtricitabina con medicamentos que se eliminan mediante secreción tubular activa puede aumentar las concentraciones de emtricitabina y/o del medicamento administrado.


Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 10.883.713

IF-2019-68996523-APN-DGA#ANMAT

Gador S.A.
Rosana M. Hila⁹
Co-Directora Técnica
M.N. 14.086

de forma concomitante. Los medicamentos que reducen la función renal pueden aumentar las concentraciones de emtricitabina.

Tenofovir alafenamida

Tenofovir alafenamida se transporta por la glicoproteína P (P-gp) y la proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP). La administración concomitante de BIKTARVY con medicamentos que afectan fuertemente a la actividad de la P-gp y la BCRP puede conducir a cambios en la absorción de tenofovir alafenamida. Se prevé que los medicamentos que inducen la actividad de la P-gp (p. ej., rifabutin, carbamazepina, fenobarbital) reduzcan la absorción de tenofovir alafenamida, dando lugar a una concentración plasmática reducida de tenofovir alafenamida, lo que puede producir una pérdida del efecto terapéutico de BIKTARVY y la aparición de resistencias. La administración concomitante de BIKTARVY con otros medicamentos que inhiben a la P-gp y a la BCRP puede aumentar la absorción y la concentración plasmática de tenofovir alafenamida.


Tenofovir alafenamida no es un inhibidor o inductor de CYP3A *in vivo*.

Otras interacciones

Las interacciones entre BIKTARVY o sus componentes individuales y medicamentos administrados de forma concomitante se enumeran en la Tabla 1 a continuación (el aumento se indica como “↑”, la disminución como “↓” y la ausencia de cambios, como “↔”; todos los límites sin efecto son 70 %-143 %).

Tabla 1: interacciones entre los componentes individuales de BIKTARVY y otros medicamentos

Medicamento por áreas terapéuticas/Posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C _{máx} , C _{mín}	Recomendación relativa a la administración concomitante con BIKTARVY
MEDICAMENTOS A BASE DE PLANTAS		
Hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>) (Inducción de CYP3A, UGT1A1 y P-gp)	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de BIKTARVY. La administración concomitante puede disminuir las concentraciones plasmáticas de bictegravir y de tenofovir alafenamida.	La administración concomitante con la hierba de San Juan está contraindicada debido al efecto de la hierba de San Juan sobre bictegravir, componente de BIKTARVY.
ANTIINFECCIOSOS		
Antimicobacterianos		
Rifampicina (600 mg una vez al día), Bictegravir ¹ (Inducción de CYP3A, UGT1A1 y P-gp)	Bictegravir: AUC: ↓ 75 % C _{máx} : ↓ 28 % Interacción no estudiada con tenofovir alafenamida. La administración concomitante de rifampicina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida.	La administración concomitante está contraindicada debido al efecto de rifampicina sobre bictegravir, componente de BIKTARVY.


Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


IF-2019-68996523-APN-DGA#ANMAT
Rosana M. Hilal
Co-Directora Técnica
M.N. 14.086


Medicamento por áreas terapéuticas/Posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C _{máx} , C _{mín}	Recomendación relativa a la administración concomitante con BIKTARVY
Rifabutina (300 mg una vez al día), Bictegravir ¹ (Inducción de CYP3A y P-gp)	Bictegravir: AUC: ↓ 38 % C _{mín} : ↓ 56 % C _{máx} : ↓ 20 % Interacción no estudiada con tenofovir alafenamida. La administración concomitante de rifabutina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida.	No se recomienda la administración concomitante debido a que se prevé que reduzca la concentración de tenofovir alafenamida.
Rifapentina (Inducción de CYP3A y P-gp)	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de BIKTARVY. La administración concomitante de rifapentina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de bictegravir y tenofovir alafenamida.	No se recomienda la administración concomitante.
Antivirales contra el VIH-1		
Atazanavir (300 mg una vez al día), cobicistat (150 mg una vez al día), bictegravir ¹ (Inhibición de CYP3A, UGT1A1 y P-gp/BCRP)	Bictegravir: AUC: ↑ 306 % C _{máx} : ↔	No se recomienda la administración concomitante.
Atazanavir (400 mg una vez al día), bictegravir ¹ (Inhibición de CYP3A y UGT1A1)	Bictegravir: AUC: ↑ 315 % C _{máx} : ↔	
Fármacos antivirales contra el virus de la hepatitis C		
Boceprevir	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de BIKTARVY. La administración concomitante con boceprevir puede afectar negativamente a la activación intracelular y a la eficacia clínica antiviral de tenofovir alafenamida en base a los datos <i>in vitro</i> .	No se recomienda la administración concomitante.

Medicamento por áreas terapéuticas/Posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C _{máx} , C _{mín}	Recomendación relativa a la administración concomitante con BIKTARVY
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg una vez al día), bicitegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida ²	Bicitegravir: AUC: ↔ C _{mín} : ↔ C _{máx} : ↔ Emtricitabina; AUC: ↔ C _{mín} : ↔ C _{máx} : ↔ Tenofovir alafenamida: AUC: ↔ C _{máx} : ↔ Ledipasvir: AUC: ↔ C _{mín} : ↔ C _{máx} : ↔ Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{máx} : ↔ Metabolito de sofosbuvir GS-331007: AUC: ↔ C _{mín} : ↔ C _{máx} : ↔	No es necesario ajustar la dosis cuando se administran de forma concomitante.


 Gador S.A.
 Gustavo H. Ostuni
 Apoderado
 D.N.I. 13.653.713



 IF-2019-68996523-APN-DGA#ANMAT
 Rosana M. Hilal
 Co-Directora Técnica
 M.N. 14.086
 12
 Página 98 de 226

Medicamento por áreas terapéuticas/Posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C _{máx} , C _{mín}	Recomendación relativa a la administración concomitante con BIKTARVY
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 + 100 mg ³ una vez al día), bicitegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida (Inhibición de P-gp/BCRP)	Bicitegravir: AUC: ↔ C _{mín} : ↔ C _{máx} : ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ C _{mín} : ↔ C _{máx} : ↔ Tenofovir alafenamida: AUC: ↑ 57 % C _{máx} : ↑ 28 % Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{máx} : ↔ Metabolito de sofosbuvir GS-331007: AUC: ↔ C _{mín} : ↔ C _{máx} : ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C _{mín} : ↔ C _{máx} : ↔ Voxilaprevir: AUC: ↔ C _{mín} : ↔ C _{máx} : ↔	No es necesario ajustar la dosis cuando se administran de forma concomitante.
Antifúngicos		
Voriconazol (300 mg dos veces al día), bicitegravir ¹ (Inhibición de CYP3A)	Bicitegravir: AUC: ↑ 61 % C _{máx} : ↔	No es necesario ajustar la dosis cuando se administran de forma concomitante.
Itraconazol Posaconazol (Inhibición de P-gp y BCRP)	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de BIKTARVY. La administración concomitante de itraconazolo posaconazol puede aumentar las concentraciones plasmáticas de bicitegravir.	
Macrólidos		
Azitromicina Claritromicina (Inhibición de P-gp)	No estudiado. Interacción no estudiada. La administración concomitante de azitromicina o claritromicina puede aumentar las concentraciones plasmáticas de bicitegravir.	Se recomienda precaución debido al posible efecto de estos fármacos sobre bicitegravir, componente de BIKTARVY.


 Gador S.A.
 Gustavo H. Ostuni
 Apoderado
 D.N.I. 13.653.713


IF-2019-68996523-APN-DGA#ANMAT
 Gador S.A.
 Rosana M. Hilal
 Co-Directora Técnica
 14.086
 Página 99 de 226


Medicamento por áreas terapéuticas/Posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C _{máx} , C _{min}	Recomendación relativa a la administración concomitante con BIKTARVY
ANTIÉPILEPTICOS		
Carbamazepina (ajustada desde 100 mg hasta 300 mg dos veces al día), emtricitabina/tenofovir alafenamida ⁴ (Inducción de CYP3A, UGT1A1 y P-gp)	Tenofovir alafenamida: AUC: ↓ 54 % C _{máx} : ↓ 57 % Interacción no estudiada con bictegravir. La administración concomitante de carbamazepina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de bictegravir.	No se recomienda la administración concomitante.
Oxcarbazepina Fenobarbital Fenitoína (Inducción de CYP3A, UGT1A1 y P-gp)	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de BIKTARVY. La administración concomitante de oxcarbazepina, fenobarbital o fenitoína puede disminuir las concentraciones plasmáticas de bictegravir y tenofovir alafenamida.	No se recomienda la administración concomitante.
ANTIÁCIDOS, SUPLEMENTOS Y MEDICAMENTOS ESTABILIZADORES DEL PH		
Suspensión antiácida que contiene magnesio o aluminio (20 ml dosis única ⁵), bictegravir (Quelación con cationes polivalentes)	Bictegravir (suspensión antiácida 2 horas antes, en ayunas): AUC: ↓ 52 % C _{máx} : ↓ 58 % Bictegravir (suspensión antiácida tras 2 horas, en ayunas): AUC: ↔ C _{máx} : ↔ Bictegravir (administración simultánea, en ayunas): AUC: ↓ 79 % C _{máx} : ↓ 80 % Bictegravir (administración simultánea, con alimentos): AUC: ↓ 47 % C _{máx} : ↓ 49 %	BIKTARVY no se debe tomar de forma simultánea con suplementos que contengan magnesio y/o aluminio debido a que se prevé que reduzcan la exposición a bictegravir. BIKTARVY se debe administrar al menos 2 horas antes, o administrarse con alimentos 2 horas después de la administración de antiácidos que contengan magnesio y/o aluminio.
Fumarato ferroso (324 mg dosis única), bictegravir (Quelación con cationes polivalentes)	Bictegravir (administración simultánea, en ayunas): AUC: ↓ 63 % C _{máx} : ↓ 71 % Bictegravir (administración simultánea, con alimentos): AUC: ↔ C _{máx} : ↓ 25 %	BIKTARVY se debe administrar al menos 2 horas antes de la administración de suplementos de hierro, o tomarse los dos juntos con alimentos.


 Gador S.A.
 Gustavo H. Ostuni
 Apoderado
 D.N.I. 13.653.713

IF-2019-68996523-APN-DGA#ANMAT
 Gador S.A.
 Rosana M. Hilal 14
 Co-Directora Técnica
 Página 100 de 226 M.N. 14.086

Medicamento por áreas terapéuticas/Posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C _{máx} , C _{mín}	Recomendación relativa a la administración concomitante con BIKTARVY
Carbonato de calcio (1200 mg dosis única), bicitegravir (Quelación con cationes polivalentes)	Bicitegravir (administración simultánea, en ayunas): AUC: ↓ 33 % C _{máx} : ↓ 42 % Bicitegravir (administración simultánea, con alimentos): AUC: ↔ C _{máx} : ↔	BIKTARVY y los suplementos que contienen calcio se pueden tomar juntos, con independencia de los alimentos.
Sucralfato (Quelación con cationes polivalentes)	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de BIKTARVY. La administración concomitante puede disminuir las concentraciones plasmáticas de bicitegravir.	No se recomienda la administración concomitante.
ANTIDEPRESIVOS		
Sertralina (50 mg dosis única), tenofovir alafenamida ⁶	Tenofovir alafenamida: AUC: ↔ C _{máx} : ↔ Sertralina: AUC: ↔ C _{máx} : ↔ No se espera interacción con bicitegravir y emtricitabina	No es necesario ajustar la dosis cuando se administran de forma concomitante.
INMUNOSUPRESORES		
Ciclosporina (vía intravenosa u oral) (Inhibición de P-gp)	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de BIKTARVY. Se espera que la administración concomitante de ciclosporina (vía intravenosa u oral) aumente las concentraciones plasmáticas de bicitegravir y tenofovir alafenamida.	No se recomienda la administración concomitante de ciclosporina (vía intravenosa u oral). Si se necesita la combinación, se recomienda un control clínico y biológico, especialmente de la función renal.
OPIÁCEOS		
Metadona	No estudiado. (No se puede descartar que un metabolito de bicitegravir inhiba las isoenzimas 1A2, 2B6 y 2D6 de CYP).	Se recomienda precaución.


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
Rosana M. Hilal
Co-Directora Técnica
M.N. 14.086

IF-2019-68996523-APN-DGA#ANMAT


Página 101 de 226

Medicamento por áreas terapéuticas/Posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C _{máx} , C _{mín}	Recomendación relativa a la administración concomitante con BIKTARVY
ANTIDIABÉTICOS ORALES		
Metformina (500 mg dos veces al día), bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida (Inhibición de OCT2/MATE1)	Metformina: AUC: ↑ 39 % C _{mín} : ↑ 36 % C _{máx} : ↔	No es necesario ajustar la dosis cuando se administran de forma concomitante en pacientes con función renal normal. En pacientes con insuficiencia renal moderada, se debe considerar una monitorización estrecha al comienzo de la administración concomitante de bictegravir con metformina, debido al mayor riesgo de acidosis láctica en estos pacientes. Si es necesario, se debe considerar un ajuste de la dosis de metformina.
ANTICONCEPTIVOS ORALES		
Norgestimato (0,180/0,215/0,250 mg una vez al día)/etinilestradiol (0,025 mg una vez al día)/bictegravir ¹	Norelgestromina: AUC: ↔ C _{mín} : ↔ C _{máx} : ↔	No es necesario ajustar la dosis cuando se administran de forma concomitante.
Norgestimato (0,180/0,215/0,250 mg una vez al día)/etinilestradiol (0,025 mg una vez al día)/emtricitabina/tenofovir alafenamida ⁴	Norgestrel: AUC: ↔ C _{mín} : ↔ C _{máx} : ↔ Etinilestradiol: AUC: ↔ C _{mín} : ↔ C _{máx} : ↔	
SEDANTES/HIPNÓTICOS		
Midazolam (2 mg jarabe oral, dosis única), bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida	Midazolam: AUC: ↔ C _{máx} : ↔	No es necesario ajustar la dosis cuando se administran de forma concomitante.


- 1 Este estudio se realizó utilizando bictegravir 75 mg en dosis única
- 2 Este estudio se realizó utilizando bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida 75/200/25 mg una vez al día
- 3 Estudio realizado con 100 mg de voxilaprevir adicionales para lograr las exposiciones a voxilaprevir esperadas en pacientes infectados por VHC
- 4 Este estudio se realizó utilizando emtricitabina/tenofovir alafenamida 200/25 mg una vez al día
- 5 El antiácido de máxima potencia contenía 80 mg de hidróxido de aluminio, 80 mg de hidróxido de magnesio y 8 mg de simeticona por ml
- 6 Este estudio se realizó utilizando elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida 150/150/200/10 mg una vez al día

Estudios realizados con otros medicamentos

De acuerdo a los estudios de interacciones medicamentosas realizados con BIKTARVY o con los componentes de BIKTARVY, no se esperan interacciones clínicamente significativas con: amlodipina, atorvastatina, buprenorfina, drospirenona, famciclovir, famotidina, fluticasona, naloxona, norbuprenorfina, omeprazol o rosuvastatina.


Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-68996523-APN-DGA#ANMAT


Rosana M. Hilal
Co-Directora Técnica
M.N. 14.086

TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

Bictegravir no fue mutagénico ni clastogénico en los estudios convencionales de genotoxicidad.

Bictegravir no fue carcinogénico en un estudio de 6 meses en ratones transgénicos rasH2 (en dosis de hasta 100 mg/kg/día en machos y 300 mg/kg/día en hembras, lo que dio como resultado exposiciones aproximadamente 15 y 23 veces mayores en machos y hembras, respectivamente, que la exposición en seres humanos en la dosis recomendada para estos), ni en un estudio de 2 años en ratas (en dosis de hasta 300 mg/kg/día, lo que resultó en exposiciones de aproximadamente 31 veces la exposición en humanos).

Los estudios de bictegravir en monos revelaron que el hígado es el principal órgano diana afectado por la toxicidad. La toxicidad hepatobiliar se describió en un estudio de 39 semanas con una dosis de 1.000 mg/kg/día, que dio lugar a exposiciones de aproximadamente 16 veces la exposición en humanos a la dosis recomendada en humanos, y fue parcialmente reversible después de un período de recuperación de 4 semanas.

Los estudios en animales con bictegravir no han mostrado indicios de teratogenicidad ni un efecto sobre la función reproductiva. En descendientes de ratas y conejas tratadas con bictegravir durante el embarazo, no hubo efectos toxicológicamente significativos en los criterios de evaluación del desarrollo.

Los datos de los estudios no clínicos de emtricitabina no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo. Emtricitabina ha demostrado un potencial carcinogénico bajo en ratones y ratas.

Los estudios no clínicos de tenofovir alafenamida en ratas y perros mostraron que los huesos y el riñón son los principales órganos afectados por la toxicidad. La toxicidad ósea se observó en forma de reducción de la densidad mineral ósea en ratas y perros a unas exposiciones a tenofovir al menos 43 veces superiores a las esperadas después de la administración de B/F/TAF. Hubo una mínima infiltración de histiocitos presente en el ojo de perros con exposiciones a tenofovir alafenamida y tenofovir aproximadamente 14 y 43 veces superiores, respectivamente, a las esperadas después de la administración de B/F/TAF.

Tenofovir alafenamida no fue mutagénico ni clastogénico en los ensayos convencionales de genotoxicidad.

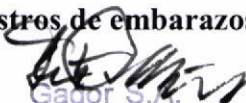
Dado que existe una menor exposición a tenofovir en ratas y ratones después de la administración de tenofovir alafenamida en comparación con tenofovir disoproxil fumarato, los estudios de carcinogenicidad y un estudio peri-postnatal en ratas se realizaron solamente con tenofovir disoproxil fumarato. Los estudios convencionales de potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción y el desarrollo no mostraron riesgos especiales para los seres humanos. Los estudios de toxicidad para la reproducción en ratas y conejos no mostraron ningún efecto en los parámetros de apareamiento, fertilidad, embarazo y fetales. No obstante, tenofovir disoproxil fumarato redujo el índice de viabilidad y peso de las crías en un estudio peri-postnatal de toxicidad a dosis tóxicas para la madre.


USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

No hay datos o estos son limitados (datos en menos de 300 embarazos) relativos al uso de bictegravir o de tenofovir alafenamida en mujeres embarazadas. Existe un elevado número de datos en mujeres embarazadas (datos en más de 1.000 embarazos expuestos) que indican que emtricitabina no produce malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal.

Registros de embarazos con antirretrovirales:


Gadór S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


IF-2019-68996523-APN-DGA#ANMAT
Gadór S.A.
Rosana M. Hilal 17
Co-Directora Técnica
M.N. 14.086
Página 103 de 226

A fin de monitorear los resultados fetales de las mujeres embarazadas expuestas a BIKTARVY, se ha establecido un registro de embarazos con antirretrovirales (Antiretroviral Pregnancy Registry, APR). Se recomienda a los médicos que registren a las pacientes en el sitio web: www.apregistry.com, o que lo comuniquen llamando al +54 11 4858 9000 (extensión 229) o enviando un correo electrónico a farmacovigilancia@gador.com.

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos de emtricitabina en términos de parámetros de fertilidad, gestación, desarrollo fetal, parto o desarrollo postnatal. Los estudios de bicitegravir y tenofovir alafenamida realizados en animales no han mostrado evidencia de efectos perjudiciales en los parámetros de fertilidad, embarazo o desarrollo fetal.

BIKTARVY solo se debe usar durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Lactancia

Se desconoce si bicitegravir o tenofovir alafenamida se excretan en la leche materna. Emtricitabina se excreta en la leche materna. En estudios en animales, bicitegravir se detectó en el plasma de crías de rata lactantes probablemente debido a la presencia de bicitegravir en la leche, sin efectos en las crías lactantes. En estudios en animales se ha observado que tenofovir se excreta en la leche.

No hay datos suficientes sobre los efectos de todos los componentes de BIKTARVY en recién nacidos/lactantes, por lo tanto, BIKTARVY no se debe utilizar durante la lactancia.

Para evitar la transmisión del VIH al lactante, se recomienda que las mujeres que presentan infección por el VIH no den el pecho sus hijos bajo ningún concepto.

Fertilidad

No hay datos en humanos disponibles sobre el efecto de BIKTARVY en la fertilidad. Los estudios en animales indican que no hay efectos de bicitegravir, emtricitabina o tenofovir alafenamida en el apareamiento ni en la fertilidad.

Uso pediátrico

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de BIKTARVY en niños menores de 18 años de edad. No se dispone de datos.

Uso geriátrico

Existen datos limitados sobre el uso de BIKTARVY en pacientes a partir de 65 años. No se requiere un ajuste de la dosis de BIKTARVY en pacientes de edad avanzada.


Insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de la dosis de BIKTARVY en pacientes con un aclaramiento de creatinina estimado (CrCl) ≥ 30 ml/min.

No se recomienda iniciar el tratamiento con BIKTARVY en pacientes con CrCl inferior a 30 ml/min, ya que no se dispone de datos suficientes sobre el uso de BIKTARVY en esta población.

Insuficiencia hepática

No se requiere un ajuste de la dosis de BIKTARVY en pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) o moderada (clase B de Child-Pugh). No se ha estudiado BIKTARVY en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh); por tanto, no se recomienda el uso de BIKTARVY en pacientes con insuficiencia hepática grave.


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


IF-2019-68996523-APN-DGA#ANMAT
Gador S.A.
Rosana M. Hilal
Co-Directora Técnica
Página 104 de 226. 14.086

ESTUDIOS CLÍNICOS

La eficacia y la seguridad de BIKTARVY en adultos infectados por el VIH-1 que no habían recibido tratamiento previo se basan en datos de 48 semanas de dos estudios aleatorizados, doble ciego y con control activo, GS-US-380-1489 (n=629) y GS-US-380-1490 (n=645).

La eficacia y la seguridad de BIKTARVY en adultos infectados por el VIH-1 virológicamente suprimidos se basan en datos de 48 semanas de un estudio aleatorizado, doble ciego y con control activo, GS-US-380-1844 (n=563); y en un estudio aleatorizado, abierto y con control activo, GS-US-380-1878 (n=577).

Pacientes infectados por el VIH-1 que no habían recibido tratamiento previo


En el estudio GS-US-380-1489 los pacientes se aleatorizaron en una proporción 1:1 para recibir B/F/TAF (n=314) o abacavir/dolutegravir/lamivudina (600/50/300 mg) (n=315) una vez al día. En el estudio GS-US-380-1490 los pacientes se asignaron al azar en una proporción 1:1 para recibir B/F/TAF (n=320) o dolutegravir + emtricitabina/tenofovir alafenamida (50+200/25 mg) (n=325) una vez al día.

En los estudios GS-US-380-1489 y GS-US-380-1490 la edad media fue de 35 años (intervalo 18-77), el 89 % eran hombres, el 58 % eran blancos, el 33 % eran negros y el 3 % eran asiáticos. El 24 % de los pacientes se identificó como hispano/latino. La prevalencia de los diferentes subtipos fue comparable en los tres grupos de tratamiento, siendo el subtipo B predominante en ambos grupos; el 11 % fueron subtipos no B. La media del ARN basal del VIH-1 en plasma fue de 4,4 log₁₀ copias/ml (intervalo 1,3-6,6). La media de los recuentos basales de células CD4+ fue de 460 células/mm³ (intervalo 0-1636) y el 11 % tuvo recuentos basales de células CD4+ inferior a 200 células/mm³. El 18 % de los pacientes tenía una carga viral basal superior a 100.000 copias/ml. En ambos estudios, los pacientes se estratificaron en función del ARN del VIH-1 basal (menor o igual a 100.000 copias/ml, mayor de 100.000 copias/ml; o menor o igual de 400.000 copias/ml o mayor de 400.000 copias/ml), por recuento de CD4 (menor de 50 células/μl, 50-199 células/μl, o mayor o igual a 200 células/μl), y por región (EE. UU. o fuera de EE. UU.).

Los resultados del tratamiento de los estudios GS-US-380-1489 y GS-US-380-1490 en la semana 48 se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2: Resultados virológicos combinados de los estudios GS-US-380-1489 y GS-US-380-1490 en la semana 48 en pacientes que no habían recibido tratamiento previo^a

	B/F/TAF (n=634)^b	ABC/DTG/3TC (n=315)^c	DTG + F/TAF (n=325)^d
ARN del VIH-1 < 50 copias/ml	91 %	93 %	93 %
Diferencia entre tratamientos (IC del 95 %) B/F/TAF frente a comparador	-	-2,1 % (-5,9 % a 1,6 %)	-1,9 % (-5,6 % a 1,8 %)
ARN del VIH-1 ≥ 50 copias/ml^e	3 %	3 %	1 %
Ausencia de datos virológicos en la ventana de la semana 48	6 %	4 %	6 %
Abandonaron la medicación del estudio debido a AA o muerte ^f	<1 %	1 %	1 %
Abandonaron la medicación del estudio debido a otros motivos y último ARN del VIH-1 disponible < 50 copias/ml ^g	4 %	3 %	4 %
Datos ausentes (<i>missing data</i>) durante la ventana pero en tratamiento con la medicación del estudio	2 %	<1 %	1 %


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-68996523-APN-DGA#ANMAT
Gador S.A.

Rosana M. Hilal
Co-Directora Técnica
Página 105 de 226. 14.086

	B/F/TAF (n=634) ^b	ABC/DTG/3TC (n=315) ^c	DTG + F/TAF (n=325) ^d
Porcentaje (%) de pacientes con ARN del VIH-1 < 50 copias/ml por subgrupo^h			
Por carga viral basal			
≤ 100.000 copias/ml	92 %	94 %	93 %
> 100.000 copias/ml	87 %	90 %	94 %
Por recuento basal de células CD4+			
< 200 células/mm ³	90 %	81 %	100 %
≥ 200 células/mm ³	91 %	94 %	92 %
ARN del VIH-1 < 20 copias/ml	85 %	87 %	87 %

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

a La ventana de la semana 48 fue entre los días 295 y 378 (ambos inclusive).

b Combinado del estudio GS-US-380-1489 (n=314) y el estudio GS-US-380-1490 (n=320).

c Estudio GS-US-380-1489

d Estudio GS-US-380-1490

e Incluye a pacientes que tenían ≥ 50 copias/ml en la ventana de la semana 48; pacientes que abandonaron precozmente debido a ausencia o pérdida de la eficacia, pacientes que abandonaron por motivos distintos de un acontecimiento adverso (AA), muerte o ausencia o pérdida de la eficacia y que en el momento del abandono tenían un valor viral ≥ 50 copias/ml.

f Incluye a pacientes que abandonaron debido a un AA o muerte en cualquier momento desde el día 1 hasta la ventana temporal, si esto dio lugar a una ausencia de datos virológicos del tratamiento durante la ventana especificada.

g Incluye a pacientes que abandonaron por motivos distintos de un AA, muerte o ausencia o pérdida de la eficacia, p. ej., que retiraron el consentimiento, se perdieron para el seguimiento, etc.

h Entre los pacientes que tenían ≥ 50 copias/ml en la ventana de la semana 48 se ha incluido a los pacientes que abandonaron precozmente debido a ausencia o pérdida de la eficacia (n=0), y a los pacientes que abandonaron por motivos distintos de un AA, muerte o ausencia o pérdida de la eficacia (B/F/TAF n=12; ABC/DTG/3TC n=2; DTG + F/TAF n=3), y que en el momento del abandono tenían un valor viral ≥ 50 copias/ml.

B/F/TAF fue no inferior en lograr < 50 copias/ml del ARN del VIH-1 en la semana 48 en comparación con abacavir/dolutegravir/lamivudina y con dolutegravir + emtricitabina/tenofovir alafenamida, respectivamente. Los resultados del tratamiento fueron similares en todos los subgrupos por edad, sexo, raza, carga viral basal, recuento basal de células CD4+ y región.

En los estudios GS-US-380-1489 y GS-US-380-1490 las medias del aumento en el recuento de CD4+ desde el momento basal hasta la semana 48 fueron de 207, 229 y 201 células/mm³ en los grupos de B/F/TAF combinado, abacavir/dolutegravir/lamivudina, y dolutegravir + emtricitabina/tenofovir alafenamida, respectivamente.

Pacientes infectados por el VIH-1 virológicamente suprimidos

En el estudio GS-US-380-1844 se evaluaron la eficacia y la seguridad del cambio de una pauta de dolutegravir+abacavir/lamivudina o de abacavir/dolutegravir/lamivudina a B/F/TAF en un estudio aleatorizado y doble ciego en adultos infectados por el VIH-1 virológicamente suprimidos (ARN del VIH-1 < 50 copias/ml) (n=563). Los pacientes debían haber estado suprimidos de forma estable con su pauta inicial (ARN del VIH-1 < 50 copias/ml) durante al menos 3 meses antes del ingreso en el estudio. Los pacientes se aleatorizaron en una proporción 1:1 para cambiar a B/F/TAF en el momento inicial del estudio (n=282), o mantenerse con su pauta antirretroviral basal (n=281). Los pacientes tenían una media de edad de 45 años (intervalo 20-71), el 89 % eran hombres, el 73 % eran blancos y el 22 % eran negros. El 17 % de los pacientes se identificó como hispano/latino. La prevalencia de los diferentes subtipos del VIH-1 fue comparable entre los grupos de tratamiento, siendo el subtipo B predominante en ambos grupos; el 5 % fueron subtipos no B. La media del recuento basal de células CD4+ fue de 723 células/mm³ (intervalo 124-2444).

En el estudio GS-US-380-1878 se evaluaron la eficacia y la seguridad del cambio de abacavir/lamivudina o emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (200/300 mg) más atazanavir o darunavir (potenciado con cobicistat o ritonavir) a B/F/TAF en un estudio aleatorizado y abierto de adultos infectados por VIH-1 virológicamente suprimidos (n=577). Los pacientes debían haber estado suprimidos de forma estable con su pauta inicial durante al menos 6 meses y no se podían haber

IF-2019-68996523-APN-DGA#ANMAT

Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.712

Gador S.A.
Rosana M. Hilal
Co-Directora Técnica
M.N. 14.086

20

tratado previamente con ningún INI. Los pacientes se aleatorizaron en una proporción 1:1 para cambiar a B/F/TAF (n=290) o mantenerse con su pauta antirretroviral inicial (n=287). Los pacientes tenían una media de edad de 46 años (intervalo 20-79), el 83 % eran hombres, el 66 % eran blancos y el 26 % eran negros. El 19 % de los pacientes se identificó como hispano/latino. La media del recuento basal de células CD4+ fue de 663 células/mm³ (intervalo 62-2582). La prevalencia de los diferentes subtipos fue comparable en todos los grupos de tratamiento, siendo el subtipo B predominante en ambos grupos; el 11 % fueron subtipos no B. Los pacientes se estratificaron en función de la pauta de tratamiento previa. En la selección, el 15 % de los pacientes estaban en tratamiento con abacavir/lamivudina más atazanavir o darunavir (potenciado con cobicistat o ritonavir) y el 85 % de los pacientes estaban en tratamiento emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato más atazanavir o darunavir (potenciado con cobicistat o con ritonavir).

Los resultados del tratamiento de los estudios GS-US-380-1844 y GS-US-380-1878 en la semana 48 se presentan en la Tabla 3.

Tabla 3: Resultados virológicos de los estudios GS-US-380-1844 y GS-US-380-1878 en la semana 48^a

	Estudio GS-US-380-1844		Estudio GS-US-380-1878	
	B/F/TAF (n=282)	ABC/DTG/3TC (n=281)	B/F/TAF (n=290)	Pauta basal basada en ATV- o DRV (n=287)
ARN del VIH-1 < 50 copias/ml	94 %	95 %	92 %	89 %
Diferencia entre tratamientos (IC del 95 %)	-1,4 % (-5,5 % a 2,6 %)		3,2 % (-1,6 % a 8,2 %)	
ARN del VIH-1 ≥ 50 copias/ml^b	1 %	<1 %	2 %	2 %
Diferencia entre tratamientos (IC del 95 %)	0,7 % (-1,0 % a 2,8 %)		0,0 % (-2,5 % a 2,5 %)	
Ausencia de datos virológicos en la ventana de la semana 48	5 %	5 %	6 %	9 %
Abandonaron la medicación del estudio debido a AA o muerte y último ARN del VIH-1 disponible < 50 copias/ml	2 %	1 %	1 %	1 %
Abandonaron la medicación del estudio debido a otros motivos y último ARN del VIH-1 disponible < 50 copias/ml ^c	2 %	3 %	3 %	7 %
Datos ausentes (<i>missing data</i>) durante la ventana pero en tratamiento con la medicación del estudio	2 %	1 %	2 %	2 %

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

a La ventana de la semana 48 fue entre los días 295 y 378 (ambos inclusive).

b Incluye a pacientes que tenían ≥50 copias/ml en la ventana de la semana 48; pacientes que abandonaron precozmente debido a ausencia o pérdida de la eficacia, pacientes que abandonaron por motivos distintos de la ausencia o pérdida de la eficacia y que en el momento del abandono tenían un valor viral ≥ 50 copias/ml.

c Incluye a pacientes que abandonaron por motivos distintos de un AA, muerte o ausencia o pérdida de la eficacia, p. ej., que retiraron el consentimiento, se perdieron para el seguimiento, etc.

B/F/TAF fue no inferior a la pauta de control en ambos estudios. Los resultados en los grupos de tratamiento fueron similares en todos los subgrupos por edad, sexo, raza y región.

En el estudio GS-US-380-1844 la media del cambio en el recuento de CD4+ desde el momento basal hasta la semana 48 fue de -31 células/mm³ en los pacientes que cambiaron a B/F/TAF y de 4 células/mm³ en los pacientes que permanecieron con abacavir/dolutegravir/lamivudina. En el estudio GS-US-380-1878 la media del cambio en el recuento de CD4+ desde el momento basal hasta la semana 48 fue de 25 células/mm³ en los pacientes que cambiaron a B/F/TAF y de 0 células/mm³ en los pacientes que permanecieron con su pauta basal.

Pacientes coinfectados por el VIH y VHB

Hay pocos pacientes coinfectados por VIH y VHB tratados con B/F/TAF. En el estudio GS-US-380-1490, 7 de 8 pacientes con coinfección por VIH/VHB en el momento basal que se aleatorizaron para recibir B/F/TAF tenían supresión del VHB (ADN del VHB <29 UI/ml) y tuvieron ARN del VIH-1 < 50 copias/ml en la semana 48. Faltan los datos de ADN del VHB de un paciente en la semana 48.

En el estudio GS-US-380-1878 el 100 % (8/8) de los pacientes coinfectados por VIH/VHB en el momento basal del estudio en el grupo de B/F/TAF mantuvieron el ADN del VHB < 29 UI/ml (ausentes = excluidos del análisis) y el ARN del VIH < 50 copias/ml en la semana 48.


REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

La evaluación de las reacciones adversas se basa en datos de seguridad de todos los estudios de fase II y III realizados con BIKTARVY y en la experiencia postcomercial. En estudios clínicos de pacientes que no habían recibido tratamiento previo tratados con BIKTARVY durante 48 semanas, las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron cefalea (5 %), diarrea (5 %) y náuseas (4 %).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas de la Tabla 4 se muestran según el sistema de clasificación de órganos y por orden de frecuencia. Las frecuencias se definen como sigue: frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


IF-2019-68996523-APN-DGA#ANMAT
Gador S.A.
Rosana M. Hilal
Co-Directora Técnica
M.N. 14.086
Página 108 de 226

Tabla 4: Lista tabulada de reacciones adversas¹

Frecuencia	Reacción adversa
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	
Poco frecuentes:	anemia ²
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	
Frecuentes:	depresión, sueños anormales
Poco frecuentes:	comportamiento suicida, ansiedad, trastornos del sueño
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	
Frecuentes:	cefalea, mareo
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	
Frecuentes:	diarrea, náuseas
Poco frecuentes:	vómitos, dolor abdominal, dispepsia, flatulencia
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	
Poco frecuentes:	hiperbilirrubinemia
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	
Poco frecuentes:	angioedema ^{3,4} , erupción, prurito, urticaria ⁴
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	
Poco frecuentes:	artralgia
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	
Frecuentes:	fatiga

¹ Con la excepción de angioedema, anemia y urticaria (ver notas 2, 3 y 4 a pie de página), todas las reacciones adversas se identificaron a partir de estudios clínicos de medicamentos que contenían emtricitabina + tenofovir alafenamida. Las frecuencias se derivaron de los estudios clínicos de fase III de BIKTARVY en pacientes que no habían recibido tratamiento previo durante 48 semanas (GS-US-380-1489 y GS-US-380-1490)

² Esta reacción adversa no se observó en los estudios clínicos de medicamentos que contienen emtricitabina + tenofovir alafenamida, pero se identificó a partir de estudios clínicos o experiencia poscomercialización de emtricitabina, cuando se utilizó con otros antirretrovirales.

³ Esta reacción adversa se identificó mediante la vigilancia postcomercialización de los productos que contenían emtricitabina.

⁴ Esta reacción adversa se identificó mediante la vigilancia postcomercialización de los productos que contenían tenofovir alafenamida.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Parámetros metabólicos

El peso y los niveles de glucosa y lípidos en sangre pueden aumentar durante el tratamiento antirretroviral.

Síndrome de reconstitución inmunitaria

Al inicio de la TARC, en los pacientes infectados por el VIH con deficiencia inmunitaria grave, puede aparecer una reacción inflamatoria frente a infecciones oportunistas latentes o asintomáticas. Se han notificado también trastornos autoinmunitarios (como la enfermedad de Graves y hepatitis autoinmune); no obstante, el tiempo hasta el inicio notificado es más variable y estos acontecimientos se pueden producir muchos meses después del inicio del tratamiento.

Osteonecrosis

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con factores de riesgo generalmente reconocidos, enfermedad avanzada por el VIH o exposición prolongada a la TARC. Se desconoce la frecuencia de esta reacción adversa.

Cambios en la creatinina sérica

Se ha demostrado que bictegravir aumenta la creatinina sérica debido a la inhibición de la secreción tubular de creatinina, sin embargo, estos cambios no se consideran clínicamente relevantes ya que no reflejan un cambio en la tasa de filtración glomerular. Los aumentos en la creatinina sérica ocurrieron en la semana 4 de tratamiento y se mantuvieron estables hasta la semana 48. En los estudios GS-US-380-1489 y GS-US-380-1490, la mediana (Q1, Q3) de la creatinina sérica aumentó en 0,10 (0,03; 0,17) mg/dl; 0,11 (0,03; 0,18) mg/dl, y 0,11 (0,04; 0,19) mg/dl desde el inicio hasta la

semana 48 en los grupos de BIKTARVY, abacavir/dolutegravir/lamivudina, y dolutegravir + emtricitabina/tenofovir alafenamida, respectivamente. No hubo abandonos debido a acontecimientos adversos renales hasta la semana 48 en los estudios clínicos de BIKTARVY.

Cambios en la bilirrubina

En los estudios GS-US-380-1489 y GS-US-380-1490 se observaron aumentos de la bilirrubina total en el 12 % de los pacientes que no habían recibido tratamiento previo y que se trataron con BIKTARVY durante 48 semanas. Los incrementos fueron principalmente de grado 1 (9 %) y de grado 2 (3 %) (1,0 a 2,5 × límite superior de la normalidad [LSN]), y no se asociaron a reacciones adversas hepáticas ni a otros resultados anómalos de laboratorio relacionados con el hígado. No hubo abandonos debido a acontecimientos adversos hepáticos hasta la semana 48 en los estudios clínicos de BIKTARVY.

Otras poblaciones especiales

Pacientes coinfectados por el virus de la hepatitis B

En 16 adultos coinfectados por VIH/VHB a quienes se administró BIKTARVY (8 adultos infectados por VIH/VHB que no habían recibido tratamiento previo en el estudio GS-US-380-1490; 8 adultos suprimidos infectados por VIH/VHB en el estudio GS-US-380-1878), el perfil de seguridad de BIKTARVY fue similar al de los pacientes mono infectados por VIH-1.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. **Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link:**

http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html y/o al Departamento de Farmacovigilancia de GADOR SA, enviando un correo electrónico a farmacovigilancia@gador.com., o telefónicamente al 0800 220 2273.

SOBREDOSIFICACIÓN

Sobredosis

En caso de sobredosis, se debe vigilar al paciente por si hay evidencia de toxicidad. El tratamiento de la sobredosis de BIKTARVY consiste en medidas generales de apoyo, incluyendo la monitorización de las constantes vitales, así como la observación del estado clínico del paciente.

No existe ningún antídoto específico para la sobredosis con BIKTARVY. Dado que bictegravir se une altamente a las proteínas plasmáticas, es poco probable que se elimine de forma significativa mediante hemodiálisis o diálisis peritoneal. Emtricitabina se puede eliminar por hemodiálisis, la cual elimina aproximadamente el 30% de la dosis de emtricitabina en 3 horas de diálisis, si se inicia en la hora y media siguiente a la administración de emtricitabina. Tenofovir se elimina eficazmente mediante hemodiálisis con un coeficiente de extracción de aproximadamente el 54 %. Se desconoce si emtricitabina o tenofovir se pueden eliminar con diálisis peritoneal.

“Ante la posibilidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

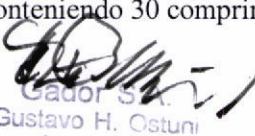
HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777


Optativamente otros Centros de Intoxicaciones”.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.853.713

IF-2019-68996523-APN-DGA#ANMAT


Gador S.A.
Rosana M. Hilal²⁴
Co-Directora Técnica
M.N. 14.086

El frasco contiene un gel desecante para protegerlo de la humedad.

CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar BIKTARVY a temperatura ambiente hasta 30°C.

Mantener en su envase original. Protegido de la humedad. Mantener el frasco bien cerrado.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

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

“MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.”

Elaborado en: Rotterndorf Pharma GmbH, Ostenfelder Strasse 51-61, 59320, Ennigerloh, Alemania y/o en Gilead Sciences Ireland UC, IDA Business and Technology Park, Carrigtohill, County Cork, Irlanda.

Acondicionamiento primario: Gilead Sciences Ireland UC, IDA Business and Technology Park, Carrigtohill, County Cork, Irlanda.

Acondicionamiento secundario: Gador S.A., Darwin 429, C.A.B.A., Argentina y/o AndersonBrecon, Inc. 4545 Assembly Drive, Rockford, IL 61109, USA y/o Gilead Sciences, Inc. 650 Cliffside Drive, San Dimas, CA 91773, USA.


Representado, Comercializado y Distribuido por Gador S.A., Darwin 429, C1414CUI, C.A.B.A. Tel.: 4858-9000.

Director Técnico: Jorge N. Naquit, Farmacéutico y Licenciado en Ciencias Farmacéuticas.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 58.917

Fecha de última revisión: ___ / ___

AR-MAY19-EU-MAY19


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


IF-2019-68996523-APN-DGA#ANMAT
Gador S.A.
Rosana M. Hilal
Co-Directora Técnica 25
M.N. 14.086
Página 111 de 226



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-68777303 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 25 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.31 10:33:15 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.31 10:32:54 -03:00

ORIGINAL

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

BIKTARVY®

BICTEGRAVIR 50 mg/EMTRICITABINA 200 mg/TENOFOVIR ALAFENAMIDA 25 mg

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de **BIKTARVY®** contiene:

Bictegravir (equivalente a 52.45 mg de Bictegravir sódico)	50 mg
Emtricitabina	200 mg
Tenofovir alafenamida (equivalente a 28.04 mg de Tenofovir alafenamida fumarato)	25 mg
Excipientes:	
Celulosa microcristalina	361.34
mg	
Croscarmelosa sódica	49.54 mg
Estearato de magnesio	8.63 mg
Alcohol polivinílico ¹⁾	8.4 mg
Dióxido de titanio ¹⁾	4.6
mg	
Polietilenglicol ¹⁾	4.2
mg	
Talco ¹⁾	3.1 mg
Óxido de hierro rojo (CIN°77491) ¹⁾	0.5
mg	
Óxido de Hierro negro (CIN°77499) ¹⁾	0.1
mg	

¹⁾ Se refiere a los componentes del Opadry II marrón 85F165072

BIKTARVY es un medicamento libre de gluten.

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


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

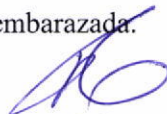
¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre BIKTARVY?

Embarazo y lactancia

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

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento si está embarazada.


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


IF-2019-68996523-APNS-DGA#ANMAT
Rosana M. Hilal
Co-Directora Técnica
M.N. 14.086

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

Qué es BIKTARVY y para qué se utiliza

BIKTARVY contiene tres principios activos:

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

BIKTARVY es un comprimido único para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana 1 (VIH-1) en adultos.

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

¿Quiénes no deben tomar BIKTARVY?

No tome BIKTARVY:

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


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

¿Qué debo informar a mi médico antes de tomar BIKTARVY?

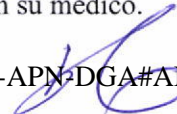
Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar BIKTARVY:

- Si tiene **problemas hepáticos o antecedentes de enfermedad hepática, incluida la hepatitis**. Los pacientes que padecen de enfermedades hepáticas, como la hepatitis B o C crónica, y están en tratamiento con antirretrovirales tienen más riesgo de presentar complicaciones hepáticas graves y potencialmente mortales. Si tiene infección por el virus de la hepatitis B, su médico evaluará detenidamente la mejor pauta terapéutica para usted.
- Si tiene **hepatitis B**. Los problemas hepáticos pueden empeorar después de dejar de tomar BIKTARVY. → No deje de tomar BIKTARVY si tiene hepatitis B. Hable antes con su médico. *No interrumpa el tratamiento con BIKTARVY.*


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-68996523-APN-DGA#ANMAT


Gador S.A.
Rosana M. Hilal
Coordinadora Técnica
M.N. 14.088

Página 113 de 226

Mientras esté tomando BIKTARVY

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

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

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

Las personas que tomen BIKTARVY durante un tiempo prolongado podrían presentar problemas renales en el futuro.

Mientras esté tomando este medicamento aún puede transmitir el VIH a los demás, aunque un tratamiento antirretroviral eficaz reduzca el riesgo. Consulte a su médico sobre qué precauciones son necesarias para no infectar a otras personas. Este medicamento no es una cura para la infección por el VIH. Mientras usted esté tomando BIKTARVY podrá seguir padeciendo infecciones u otras enfermedades asociadas con la infección por el VIH.

Niños y adolescentes

No administre este medicamento a niños y adolescentes menores de 18 años de edad. No se ha estudiado todavía el uso de BIKTARVY en niños y adolescentes menores de 18 años de edad.

Otros medicamentos y BIKTARVY

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

Medicamentos que nunca se deben tomar con BIKTARVY:

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

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

Consulte con su médico si está tomando:

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

Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-68996523-APN-DGA#ANMAT

Gador S.A.
Rosana M. Hilal
Co-Directora Técnica
M.A. 14.086

- un trasplante, que contengan ciclosporina
- **medicamentos para la curación de úlceras** que contengan sucralfato
- **medicamentos para tratar la adicción a los opiáceos** que contengan metadona.

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

Consulte a su médico o farmacéutico si está tomando:

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

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

Antiácidos y suplementos de magnesio: tendrá que tomar BIKTARVY al menos 2 horas **antes** de tomar los antiácidos o suplementos que contengan aluminio y/o magnesio. O puede tomar BIKTARVY junto con alimentos al menos 2 horas **después** de la toma del antiácido o suplemento que contenga aluminio y/o magnesio.

Suplementos de hierro: tendrá que tomar BIKTARVY al menos 2 horas **antes** de tomar los suplementos de hierro o puede tomarlos todos juntos con alimentos.

¿Cómo debo tomar BIKTARVY?

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

La dosis recomendada es:

Adultos: un comprimido al día, con o sin alimentos.

No mastique, machaque ni divida el comprimido.

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

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

→ **Vea la sección** sobre cómo tomar estos medicamentos con BIKTARVY.

Si toma más BIKTARVY del que debe

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

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

“Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital Pediátrico Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247

Hospital Alejandro Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777

Optativamente, otros centros de Intoxicaciones”.

Si olvidó tomar BIKTARVY

Es importante que no olvide una dosis de BIKTARVY.

Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-68996523-AR-DGA#ANMAT

Gador S.A.
Rosana Gadohil S.A.
Co-Directora Técnica Hilal
M.N. 14.086
M.N. 14.086

Página 115 de 226

Si olvida una dosis:

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

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

No interrumpa el tratamiento con BIKTARVY:

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

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

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

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

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

¿Qué debo evitar mientras tomo BIKTARVY?

No dé el pecho a su hijo durante el tratamiento con BIKTARVY. Esto se debe a que algunos de los principios activos de este medicamento pasan a la leche materna. Se recomienda que no dé el pecho para evitar que transmita el virus al niño a través de la leche materna. Si realmente desea amamantar, hable primero con su médico.

Conducción y uso de máquinas

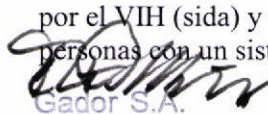
BIKTARVY puede causar mareo. Si nota mareo durante el tratamiento con BIKTARVY, no conduzca ni maneje herramientas o máquinas.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de BIKTARVY?

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

Posibles efectos adversos graves: informe a un médico inmediatamente

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


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


IF-2019-68996523-APN-DGA#ANMAT
Gador S.A.
Rosana M. Hilal
Co-Directora Técnica
Página 116 de 226. 14.088

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

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

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

Efectos adversos frecuentes

(pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

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

Efectos adversos poco frecuentes

(pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- anemia
- vómitos
- dolor de estómago
- problemas digestivos que generan molestias después de las comidas (*dispepsia*)
- gases (*flatulencia*)
- hinchazón de la cara, labios, lengua o garganta (*angioedema*)
- picazón (*prurito*)
- erupción
- urticaria
- dolor en las articulaciones (*artralgia*)
- comportamiento suicida
- ansiedad
- trastornos del sueño


Los análisis de sangre también pueden mostrar:

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

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

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

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


Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-68996523-APN-DGA#ANMAT
Gador S.A.
Rosana M. Hilal 6
Co-Directora Técnica
Página 117 de 226 M.N. 14.086

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

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

Comunicación de efectos adversos

- **Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.** También puede ponerse en contacto con el Departamento de Farmacovigilancia de GADOR S.A., llamando al teléfono +54 (11) 4858-9000 o enviando un correo electrónico a farmacovigilancia@gador.com.

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

Conservación de BIKTARVY

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

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el estuche y en la etiqueta del frasco. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

Conservar en su envase original, a temperatura ambiente hasta 30°C, proteger de la humedad. Mantener el frasco bien cerrado. No utilizar si falta el sello de protección del frasco o el mismo está roto.

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


Información general sobre BIKTARVY

Aspecto del producto y contenido del envase

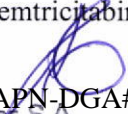
Los comprimidos recubiertos de BIKTARVY son marcados en una de las caras del comprimido con «GSI» y en la otra cara del comprimido con «9883». BIKTARVY se presenta en frascos de 30 comprimidos. Cada frasco contiene un gel desecante para proteger los comprimidos de la humedad. El desecante no se debe tragar.

Composición de BIKTARVY

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


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N. 13.553.713

IF-2019-68996523-APN-DGA#ANMAT


Gador S.A.
Rosana M. Hilal
Co-Directora Técnica
N. 14.086

Página 118 de 226

Los excipientes son:

Núcleo del comprimido: Celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio.

Recubrimiento del núcleo: Alcohol polivinílico, dióxido de titanio, Polietilenglicol, talco, óxido de hierro rojo, óxido de hierro negro.

“MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.”

Elaborado en: Rotterndorf Pharma GmbH, Ostenfelder Strasse 51-61, 59320, Ennigerloh, Alemania y/o en Gilead Sciences Ireland UC, IDA Business and Technology Park, Carrigtohill, County Cork, Irlanda.

Acondicionamiento primario: Gilead Sciences Ireland UC, IDA Business and Technology Park, Carrigtohill, County Cork, Irlanda.

Acondicionamiento secundario: Gador S.A., Darwin 429, C.A.B.A., Argentina y/o AndersonBrecon, Inc. 4545 Assembly Drive, Rockford, IL 61109, USA y/o Gilead Sciences, Inc. 650 Cliffside Drive, San Dimas, CA 91773, USA.


Representado, Comercializado y Distribuido por Gador S.A., Darwin 429, C1414CUI, C.A.B.A. Tel.: 4858-9000.

Director Técnico: Jorge N. Naquit, Farmacéutico y Licenciado en Ciencias Farmacéuticas.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 58.917

Fecha de última revisión: ___ / ___

AR-MAY19-EU-MAY19


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


IF-2019-68996523-APN-DGA#ANMAT
Gador S.A.
Rosana M. Hilal
Co-Directora Técnica
Página 119 de 226 M.N. 14.086



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-68777303 INF PAC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.31 10:35:31 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.31 10:35:56 -03:00