ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg comprimés pelliculés
Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient du bictégravir sodique correspondant à 30 mg de bictégravir, 120 mg d'emtricitabine et du fumarate de ténofovir alafénamide correspondant à 15 mg de ténofovir alafénamide.

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient du bictégravir sodique correspondant à 50 mg de bictégravir, 200 mg d'emtricitabine et du fumarate de ténofovir alafénamide correspondant à 25 mg de ténofovir alafénamide.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé en forme de bâtonnet, de couleur rose, portant, sur une face, l'inscription « BVY » et une barre de sécabilité sur l'autre face. Chaque comprimé mesure environ 14 mm × 6 mm. La barre de sécabilité permet seulement de faciliter la prise du comprimé, elle ne le divise pas en doses égales.

Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé en forme de bâtonnet, de couleur brun violacé, portant, sur une face, l'inscription « GSI » et « 9883 » sur l'autre face. Chaque comprimé mesure environ 15 mm × 8 mm.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Biktarvy est indiqué pour le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez les patients adultes et pédiatriques âgés d'au moins 2 ans et pesant au moins 14 kg sans preuve actuelle ou antérieure de résistance à la classe des inhibiteurs de l'intégrase, à l'emtricitabine ou au ténofovir (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être initié par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'infection par le VIH.

Posologie

Patients pédiatriques âgés d'au moins 2 ans et pesant de 14 kg à moins de 25 kg
Un comprimé de 30 mg/120 mg/15 mg à prendre une fois par jour.

Patients adultes et pédiatriques pesant au moins 25 kg
Un comprimé de 50 mg/200 mg/25 mg à prendre une fois par jour.

Doses oubliées
Si le patient oublie de prendre une dose de Biktarvy et s'en aperçoit dans les 18 heures suivant l'heure de prise habituelle, il doit prendre Biktarvy dès que possible et poursuivre le traitement normalement. Si un patient oublie de prendre une dose de Biktarvy et s'en aperçoit plus de 18 heures après, le patient ne doit pas prendre la dose oubliée, mais simplement poursuivre le traitement normalement.

Si le patient vomit dans l'heure suivant la prise de Biktarvy, il doit prendre un autre comprimé. Si un patient vomit plus d'1 heure après la prise de Biktarvy, il n'est pas nécessaire qu'il prenne une autre dose de Biktarvy avant l'heure habituelle de la prochaine prise.

Populations particulières

Personnes âgées
Aucune adaptation de la dose de Biktarvy n'est nécessaire chez les patients âgés de ≥ 65 ans (voir rubriques 4.8 et 5.2).

Insuffisance hépatique
Aucune adaptation de la dose de Biktarvy n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (score de Child-Pugh A) ou modérée (score de Child-Pugh B). Biktarvy n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh C) ; par conséquent, l'utilisation de Biktarvy n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisance rénale
Aucune adaptation de la dose de Biktarvy n'est nécessaire chez les patients pesant ≥ 35 kg présentant une clairance de la créatinine (ClCr) estimée ≥ 30 mL/min.

Aucune adaptation de la dose de Biktarvy n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale (clairance de la créatinine estimée < 15 mL/minute) sous hémodialyse chronique. Cependant, l'utilisation de Biktarvy doit en général être évitée et Biktarvy doit être utilisé chez ces patients uniquement si on estime que les bénéfices potentiels sont supérieurs aux risques potentiels (voir rubriques 4.4 et 5.2). Les jours d'hémodialyse, Biktarvy doit être administré après la fin du traitement d'hémodialyse.

L'initiation du traitement par Biktarvy doit être évitée chez les patients présentant une clairance de la créatinine estimée ≥15 mL/min et < 30 mL/min ou < 15 mL/min qui ne reçoivent pas une hémodialyse chronique, car la sécurité de Biktarvy n'a pas été établie dans cette population (voir rubrique 5.2).

Aucune donnée n'est disponible pour émettre des recommandations de posologie chez les patients pesant < 35 kg présentant une insuffisance rénale ou chez les patients pédiatriques âgés de moins de 18 ans présentant une insuffisance rénale terminale.

Population pédiatrique
La sécurité et l'efficacité de Biktarvy chez les enfants âgés de moins de 2 ans ou pesant moins de 14 kg n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie orale.
Biktarvy peut être pris avec ou sans nourriture (voir rubrique 5.2).
En raison de son goût amer, il est recommandé que le comprimé pelliculé ne soit pas croqué ou écrasé. Pour les patients incapables d'avaler le comprimé entier, celui-ci peut être coupé en deux et les deux moitiés prises l'une après l'autre, permettant ainsi la prise immédiate de la totalité de la dose.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Co-administration avec la rifampicine et le millepertuis (*Hypericum perforatum*) (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Patients co-infectés par le VIH et le virus de l'hépatite B ou C

Les patients atteints d'une hépatite chronique B ou C traités par association d'antirétroviraux présentent un risque accru de développer des effets indésirables hépatiques sévères et potentiellement fatals.

Il existe des données limitées concernant la sécurité et l'efficacité de Biktarvy chez les patients co-infectés par le VIH-1 et le virus de l'hépatite C (VHC).

Biktarvy contient du ténofovir alafénamide, qui est actif contre le virus de l'hépatite B (VHB).

L'arrêt du traitement par Biktarvy chez les patients co-infectés par le VIH et le VHB peut être associé à une exacerbation aiguë sévère de l'hépatite. Les patients co-infectés par le VIH et le VHB arrêtant le traitement par Biktarvy doivent être étroitement surveillés sur le plan clinique et biologique pendant plusieurs mois au moins après l'arrêt du traitement.

Maladie hépatique

La sécurité et l'efficacité de Biktarvy chez les patients présentant des troubles sous-jacents significatifs de la fonction hépatique n'ont pas été établies.

Les patients ayant des troubles préexistants de la fonction hépatique (y compris une hépatite chronique active) ont, au cours d'un traitement par association d'antirétroviraux, une fréquence plus élevée d'anomalies de la fonction hépatique et doivent faire l'objet d'une surveillance appropriée. Chez ces patients, en cas d'aggravation confirmée de l'atteinte hépatique, l'interruption ou l'arrêt du traitement devra être envisagé(e).

Poids corporel et paramètres métaboliques

Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peut survenir au cours d'un traitement antirétroviral. De telles modifications peuvent en partie être liées au contrôle de la maladie et au mode de vie. Concernant les augmentations des taux de lipides et du poids corporel, il existe dans certains cas des preuves d'un effet du traitement. Le suivi des taux de lipides et de glucose sanguins devra tenir compte des recommandations en vigueur encadrant les traitements contre le VIH. Les troubles lipidiques devront être pris en charge de façon appropriée.

Dysfonctionnement mitochondrial à la suite d'une exposition *in utero*

Les analogues nucléos(t)idiques peuvent avoir un impact plus ou moins sévère sur la fonction mitochondriale, l'effet le plus marqué étant observé avec la stavudine, la didanosine et la zidovudine. Des cas de dysfonctionnement mitochondrial ont été rapportés chez des nourrissons non infectés par le VIH, exposés *in utero* et/ou en période postnatale à des analogues nucléosidiques ; il s'agissait majoritairement d'associations comportant de la zidovudine. Les effets indésirables principalement rapportés sont des atteintes hématologiques (anémie, neutropénie) et des troubles métaboliques (hyperlactatémie, hyperlipasémie). Ces effets indésirables ont souvent été transitoires. Des troubles neurologiques d'apparition tardive ont été rapportés dans de rares cas (hypertonie, convulsions, troubles du comportement). Le caractère transitoire ou permanent de ces troubles neurologiques n'est pas établi à ce jour. Ces données doivent être prises en compte chez tout enfant exposé *in utero* à des analogues nucléos(t)idiques qui présente des manifestations cliniques sévères d'étiologie inconnue, en particulier des manifestations neurologiques. Ces données ne modifient pas les recommandations actuelles nationales quant à l'utilisation d'un traitement antirétroviral chez la femme enceinte dans la prévention de la transmission materno-fœtale du VIH.

Syndrome de restauration immunitaire

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire et entraîner des manifestations cliniques graves ou une aggravation des symptômes. De telles réactions ont été observées classiquement au cours des premières semaines ou des premiers mois de traitement par association d'antirétroviraux. À titre d'exemples pertinents, on peut noter entre autres : les rétinites à cytomégalovirus, les infections mycobactériennes généralisées et/ou localisées, et les pneumopathies à *Pneumocystis jirovecii*. Tout symptôme inflammatoire doit être évalué et un traitement doit être instauré si nécessaire.

L'apparition de maladies auto-immunes (comme la maladie de Basedow et l'hépatite auto-immune) a également été rapportée dans le cadre d'une restauration immunitaire. Cependant, le délai d'apparition qui a été rapporté est plus variable et ces événements peuvent se produire plusieurs mois après l'initiation du traitement.

Infections opportunistes

Les patients doivent être informés que Biktarvy ou tout autre traitement antirétroviral ne guérit pas l'infection par le VIH et que l'apparition d'infections opportunistes et d'autres complications liées à l'infection par le VIH reste possible. Une surveillance clinique étroite des patients par un médecin expérimenté dans le traitement des maladies associées à l'infection par le VIH demeure donc nécessaire.

Ostéonécrose

L'étiologie est considérée comme multifactorielle (incluant l'utilisation de corticoïdes, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle élevé), cependant des cas d'ostéonécrose ont été rapportés en particulier chez des patients à un stade avancé de la maladie liée au VIH et/ou ayant un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Il est conseillé aux patients de solliciter un avis médical s'ils éprouvent des douleurs et des arthralgies, une raideur articulaire ou des difficultés pour se mouvoir.

Néphrotoxicité

Des cas d'insuffisance rénale, y compris d'insuffisance rénale aiguë et de tubulopathie rénale proximale, ont été rapportés après commercialisation avec des produits contenant du ténofovir alafénamide. Un risque potentiel de néphrotoxicité résultant d'une exposition chronique à de faibles doses de ténofovir dans le cadre du traitement par le ténofovir alafénamide ne peut être exclu (voir rubrique 5.3).

Une évaluation de la fonction rénale est recommandée chez tous les patients avant, ou à l'instauration du traitement par Biktarvy. Pendant le traitement, une surveillance de la fonction rénale est également recommandée chez tous les patients, selon l'appréciation clinique. L'arrêt de Biktarvy doit être envisagé chez les patients présentant une diminution cliniquement significative de la fonction rénale ou des signes de tubulopathie rénale proximale.

Patients présentant une insuffisance rénale terminale sous hémodialyse chronique

L'utilisation de Biktarvy doit en général être évitée mais Biktarvy peut être utilisé chez les adultes présentant une insuffisance rénale terminale (ClCr estimée < 15 mL/min) sous hémodialyse chronique si les bénéfices potentiels sont supérieurs aux risques potentiels (voir rubrique 4.2). Dans une étude évaluant emtricitabine + ténofovir alafénamide en association avec elvitégravir + cobicistat sous forme d'association à dose fixe en comprimé (E/C/F/TAF) chez des adultes infectés par le VIH-1 présentant une insuffisance rénale terminale (ClCr estimée < 15 mL/min) sous hémodialyse chronique, l'efficacité a été maintenue pendant 96 semaines mais l'exposition à l'emtricitabine a été significativement plus élevée que chez les patients présentant une fonction rénale normale. L'efficacité a également été maintenue dans la phase d'extension de l'étude dans laquelle 10 patients ont changé de traitement pour Biktarvy pendant 48 semaines. Bien qu'aucun effet indésirable supplémentaire n'ait été identifié, les répercussions de l'augmentation de l'exposition à l'emtricitabine demeurent incertaines (voir rubriques 4.8 et 5.2).

Co-administration d'autres médicaments ou de compléments alimentaires

Biktarvy ne doit pas être co-administré à jeun simultanément avec des antiacides, des médicaments oraux ou des compléments alimentaires contenant du magnésium, de l'aluminium, du zinc ou du fer. Biktarvy doit être administré au moins 2 heures avant, ou avec de la nourriture 2 heures après les antiacides, les médicaments oraux ou compléments alimentaires contenant du magnésium et/ou de l'aluminium. Biktarvy doit être administré au moins 2 heures avant la prise de compléments à base de fer et/ou de zinc, ou être pris conjointement avec de la nourriture à n'importe quel moment (voir rubrique 4.5).

Chez les patientes enceintes, il est recommandé d'adapter la posologie en cas de co-administration d'antiacides, de médicaments oraux ou de compléments alimentaires contenant des cations polyvalents (voir rubrique 4.5).

La co-administration de Biktarvy avec certains médicaments n'est pas recommandée : atazanavir, carbamazépine, ciclosporine (voie IV ou orale), oxcarbazépine, phénobarbital, phénytoïne, rifabutine, rifapentine ou sucralfate.

Biktarvy ne doit pas être co-administré avec d'autres médicaments antirétroviraux.

Population pédiatrique

Des réductions de la densité minérale osseuse (DMO) (≥ 4%) de la colonne vertébrale et de l'ensemble du corps à l'exception de la tête ont été rapportées chez des patients âgés de 3 à < 12 ans ayant reçu des produits contenant du ténofovir alafénamide pendant 48 semaines (voir rubrique 4.8). Les effets à long terme des modifications de la DMO sur l'os en croissance, y compris le risque de fracture, sont incertains. Une approche multidisciplinaire est recommandée pour décider de la surveillance adaptée à prévoir au cours du traitement.

Excipients

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

Biktarvy ne doit pas être administré conjointement à des médicaments contenant du ténofovir alafénamide, du ténofovir disoproxil, de la lamivudine ou de l'adéfovir dipivoxil utilisés pour le traitement de l'infection par le VHB.

Bictégravir

Le bictégravir est un substrat du CYP3A et de l'UGT1A1. La co-administration du bictégravir et de médicaments inducteurs puissants du CYP3A et de l'UGT1A1, comme la rifampicine ou le millepertuis, est susceptible de diminuer de manière significative les concentrations plasmatiques de bictégravir et pourrait conduire à une perte de l'effet thérapeutique de Biktarvy et à l'apparition d'une résistance. Cette co-administration est donc contre-indiquée (voir rubrique 4.3). La co-administration du bictégravir avec des médicaments inhibiteurs puissants du CYP3A et de l'UGT1A1, comme l'atazanavir, est susceptible d'augmenter de manière significative les concentrations plasmatiques de bictégravir. Cette co-administration n'est donc pas recommandée.

Le bictégravir est à la fois un substrat de la P-gp et de la BCRP. La pertinence clinique de cette caractéristique n'est pas établie. Par conséquent, la prudence est recommandée lors de l'association du bictégravir avec des médicaments connus pour inhiber la P-gp et/ou la BCRP (par ex. macrolides, ciclosporine, vérapamil, dronédarone, glécaprévir/pibrentasvir) (voir également le tableau ci-dessous).

Le bictégravir inhibe le transporteur de cations organiques 2 (OCT2) et le transporteur d'extrusion de multiples médicaments et toxines 1 (MATE1) *in vitro*. La co-administration de Biktarvy avec la metformine, substrat de l'OCT2 et du MATE1, n'a pas entraîné d'augmentation cliniquement significative de l'exposition à la metformine. Biktarvy peut être co-administré avec des substrats de l'OCT2 et du MATE1.

In vivo, le bictégravir n'est ni un inhibiteur ni un inducteur des CYP.

Emtricitabine

Les études d'interactions médicamenteuses *in vitro* et de pharmacocinétique clinique ont montré que le risque d'interactions liées au CYP, impliquant l'emtricitabine, avec d'autres médicaments est faible. La co-administration d'emtricitabine avec des médicaments éliminés par sécrétion tubulaire active peut augmenter les concentrations de l'emtricitabine et/ou celles du médicament co-administré. Les médicaments diminuant la fonction rénale peuvent augmenter les concentrations de l'emtricitabine.

Ténofovir alafénamide

Le ténofovir alafénamide est transporté par la glycoprotéine P (P-gp) et la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP). La co-administration de Biktarvy avec des médicaments qui affectent fortement l'activité de la P-gp et de la BCRP peut entraîner des changements au niveau de l'absorption

du ténofovir alafénamide. Avec les médicaments ayant un effet inducteur sur l'activité de la P-gp (par ex. rifabutine, carbamazépine, phénobarbital), une réduction de l'absorption du ténofovir alafénamide et donc une diminution de la concentration plasmatique en ténofovir alafénamide peuvent être attendues, ce qui peut aboutir à une perte de l'effet thérapeutique de Biktarvy et à l'apparition d'une résistance. La co-administration de Biktarvy avec d'autres médicaments inhibant la P-gp et la BCRP est susceptible d'augmenter l'absorption et la concentration plasmatique de ténofovir alafénamide.

In vivo, le ténofovir alafénamide n'est ni un inhibiteur ni un inducteur du CYP3A.

Autres interactions

Les interactions entre Biktarvy ou son/ses composant(s) individuel(s) et les médicaments co-administrés sont répertoriées dans le tableau 1 ci-dessous (« ↑ » représente une augmentation, « ↓ » une diminution, « ↔ » l'absence de changement ; les variations dans les limites 70 % à 143 % sont considérées sans effet).

Tableau 1 : interactions entre Biktarvy ou son/ses composant(s) individuel(s) et d'autres médicaments

Médicament par classes thérapeutiques/mécanismes d'interaction possibles	**Effets sur la concentration des médicaments. Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C_{max}, la C_{min}**	**Recommandation concernant la co-administration avec Biktarvy**
PRODUITS À BASE DE PLANTES		
Millepertuis (*Hypericum perforatum*) (Induction du CYP3A, de l'UGT1A1 et de la P-gp)	Interaction avec l'un ou l'autre des composants de Biktarvy non étudiée. La co-administration est susceptible d'entraîner une baisse des concentrations plasmatiques de bictégravir et de ténofovir alafénamide.	La co-administration avec le millepertuis est contre-indiquée, en raison de l'effet du millepertuis sur le composant bictégravir de Biktarvy.
ANTI-INFECTIEUX		
Antimycobactériens		
Rifampicine (600 mg une fois par jour), bictégravir[1] (Induction du CYP3A, de l'UGT1A1 et de la P-gp)	Bictégravir : ASC : ↓ 75 % C_{max} : ↓ 28 % Interaction avec le ténofovir alafénamide non étudiée. La co-administration avec la rifampicine est susceptible d'entraîner une baisse des concentrations plasmatiques de ténofovir alafénamide.	La co-administration est contre-indiquée en raison de l'effet de la rifampicine sur le composant bictégravir de Biktarvy.
Rifabutine (300 mg une fois par jour), bictégravir[1] (Induction du CYP3A et de la Pgp)	Bictégravir : ASC : ↓ 38 % C_{min} : ↓ 56 % C_{max} : ↓ 20 % Interaction avec le ténofovir alafénamide non étudiée. La co-administration avec la rifabutine est susceptible d'entraîner une baisse des concentrations plasmatiques de ténofovir alafénamide.	La co-administration n'est pas recommandée en raison de la baisse attendue des concentrations de ténofovir alafénamide.
Rifapentine (Induction du CYP3A et de la Pgp)	Interaction avec l'un ou l'autre des composants de Biktarvy non étudiée. La co-administration avec la rifapentine est susceptible d'entraîner une baisse des concentrations plasmatiques de bictégravir et de ténofovir alafénamide.	La co-administration n'est pas recommandée.
Agents antiviraux contre le VIH-1		
Atazanavir (300 mg une fois par jour), cobicistat (150 mg une fois par jour), bictégravir[1] (Inhibition du CYP3A, de l'UGT1A1 et de la P-gp/BCRP)	Bictégravir : ASC : ↑ 306 % C_{max} : ↔	La co-administration n'est pas recommandée.
Atazanavir (400 mg une fois par jour), bictégravir[1] (Inhibition du CYP3A et de l'UGT1A1)	Bictégravir : ASC : ↑ 315 % C_{max} : ↔	
Agents antiviraux contre le virus de l'hépatite C		

Lédipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg une fois par jour), bictégravir/emtricitabine/ténofovir alafénamide[2]	Bictégravir : ASC : ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔ Emtricitabine : ASC : ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔ Ténofovir alafénamide : ASC : ↔ C_{max} : ↔ Lédipasvir : ASC : ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔ Sofosbuvir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ Métabolite du sofosbuvir GS-331007 : ASC : ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔	Aucune adaptation de la posologie n'est requise en cas de co-administration.
Sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprévir (400/100/100 + 100 mg[3] une fois par jour), bictégravir/emtricitabine/ ténofovir alafénamide (Inhibition de la P-gp/BCRP)	Bictégravir : ASC : ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔ Emtricitabine : ASC : ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔ Ténofovir alafénamide : ASC : ↑ 57% C_{max} : ↑ 28% Sofosbuvir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ Métabolite du sofosbuvir GS-331007 : ASC : ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔ Velpatasvir : ASC : ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔ Voxilaprévir : ASC : ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔	Aucune adaptation de la posologie n'est requise en cas de co-administration.
Antifongiques		
Voriconazole (300 mg deux fois par jour), bictégravir[1] (Inhibition du CYP3A)	Bictégravir : ASC : ↑ 61 % C_{max} : ↔	Aucune adaptation de la posologie n'est requise en cas de co-administration.
Itraconazole Posaconazole (Inhibition de la P-gp/BCRP)	Interaction avec l'un ou l'autre des composants de Biktarvy non étudiée. La co-administration avec l'itraconazole ou le posaconazole est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques de bictégravir.	
Macrolides		
Azithromycine Clarithromycine (Inhibition de la P-gp)	Interaction non étudiée. La co-administration avec l'azithromycine ou la clarithromycine est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques de bictégravir.	La prudence est recommandée en raison de l'effet potentiel de ces médicaments sur le composant bictégravir de Biktarvy.

ANTICONVULSIVANTS		
Carbamazépine (allant de 100 mg à 300 mg deux fois par jour), emtricitabine/ténofovir alafénamide[4] (Induction du CYP3A, de l'UGT1A1 et de la P-gp)	Ténofovir alafénamide : ASC : ↓ 54 % C_{max} : ↓ 57 % Interaction avec le bictégravir non étudiée. La co-administration avec la carbamazépine est susceptible d'entraîner une baisse des concentrations plasmatiques de bictégravir.	La co-administration n'est pas recommandée.
Oxcarbazépine Phénobarbital Phénytoïne (Induction du CYP3A, de l'UGT1A1 et de la P-gp)	Interaction avec l'un ou l'autre des composants de Biktarvy non étudiée. La co-administration avec l'oxcarbazépine, le phénobarbital, ou la phénytoïne est susceptible d'entraîner une baisse des concentrations plasmatiques de bictégravir et de ténofovir alafénamide.	La co-administration n'est pas recommandée.
ANTIACIDES, COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES ET MÉDICAMENTS TAMPONS		
Suspension antiacide contenant du magnésium/de l'aluminium (dose unique de 20 mL[5]), bictégravir (Chélation avec des cations polyvalents)	Bictégravir (administration de la suspension antiacide 2 heures avant, à jeun) : ASC : ↓ 52 % C_{max} : ↓ 58 % Bictégravir (administration de la suspension antiacide 2 heures après, à jeun) : ASC : ↔ C_{max} : ↔ Bictégravir (administration simultanée, à jeun) : ASC : ↓ 79 % C_{max} : ↓ 80 % Bictégravir (administration simultanée avec de la nourriture) : ASC : ↓ 47 % C_{max} : ↓ 49 %	*Chez les patientes non enceintes :* Biktarvy ne doit pas être pris simultanément avec des antiacides ou des compléments contenant du magnésium et/ou de l'aluminium en raison du risque attendu de baisse substantielle de l'exposition au bictégravir (voir rubrique 4.4). Biktarvy doit être administré au moins 2 heures avant, ou avec de la nourriture 2 heures après les antiacides ou les compléments contenant du magnésium et/ou de l'aluminium. *Chez les patientes enceintes :* Biktarvy doit être administré au moins 2 heures avant ou 6 heures après la prise d'antiacides ou de compléments contenant de l'aluminium et/ou du magnésium, avec ou sans nourriture.
Zinc (Chélation avec des cations polyvalents)	Interaction avec les composants de Biktarvy non étudiée. La co-administration peut entraîner une baisse des concentrations plasmatiques de bictégravir.	*Chez les patientes non enceintes :* Biktarvy doit être administré au moins 2 heures avant les médicaments oraux ou compléments contenant du zinc, ou être pris conjointement avec de la nourriture à n'importe quel moment. *Chez les patientes enceintes :* Biktarvy doit être administré au moins 2 heures avant ou 6 heures après la prise de médicaments oraux ou de compléments contenant du zinc. Autrement, Biktarvy et les médicaments oraux ou compléments contenant du zinc peuvent être pris conjointement avec de la nourriture à n'importe quel moment.

Fumarate ferreux (dose unique de 324 mg), bictégravir (Chélation avec des cations polyvalents)	Bictégravir (administration simultanée, à jeun) : ASC : ↓ 63 % C_{max} : ↓ 71 % Bictégravir (administration simultanée avec de la nourriture) : ASC : ↔ C_{max} : ↓ 25 %	*Chez les patientes non enceintes :* Biktarvy doit être administré au moins 2 heures avant les médicaments oraux ou compléments contenant du fer, ou être pris conjointement avec de la nourriture à n'importe quel moment. *Chez les patientes enceintes :* Biktarvy doit être administré au moins 2 heures avant ou 6 heures après la prise de médicaments oraux ou de compléments contenant du fer. Autrement, Biktarvy et les médicaments oraux ou compléments contenant du fer peuvent être pris conjointement avec de la nourriture à n'importe quel moment.
Carbonate de calcium (dose unique de 1 200 mg), bictégravir (Chélation avec des cations polyvalents)	Bictégravir (administration simultanée, à jeun) : ASC : ↓ 33 % C_{max} : ↓ 42 % Bictégravir (administration simultanée avec de la nourriture) : ASC : ↔ C_{max} : ↔	*Chez les patientes non enceintes :* Biktarvy et les médicaments oraux ou compléments contenant du calcium peuvent être pris conjointement, avec ou sans nourriture. *Chez les patientes enceintes :* Biktarvy doit être administré au moins 2 heures avant ou 6 heures après la prise de médicaments oraux ou de compléments contenant du calcium. Autrement, Biktarvy et les médicaments oraux ou compléments contenant du calcium peuvent être pris conjointement avec de la nourriture à n'importe quel moment.
Sucralfate (Chélation avec des cations polyvalents)	Interaction avec l'un ou l'autre des composants de Biktarvy non étudiée. La co-administration est susceptible d'entraîner une baisse des concentrations plasmatiques de bictégravir.	Co-administration non recommandée.
ANTIDÉPRESSEURS		
Sertraline (dose unique de 50 mg), ténofovir alafénamide[6]	Ténofovir alafénamide : ASC : ↔ C_{max} : ↔ Sertraline : ASC : ↔ C_{max} : ↔ Aucune interaction n'est attendue avec le bictégravir et l'emtricitabine.	Aucune adaptation de la posologie n'est requise en cas de co-administration.
IMMUNOSUPPRESSEURS		
Ciclosporine (voie IV ou orale) (Inhibition de la P-gp)	Interaction avec l'un des composants de Biktarvy non étudiée. Une augmentation des concentrations plasmatiques de bictégravir et de ténofovir alafénamide est attendue en cas de co-administration de la ciclosporine (voie IV ou orale).	La co-administration avec la ciclosporine (voie IV ou orale) n'est pas recommandée. Si l'association est nécessaire, une surveillance clinique et biologique, notamment de la fonction rénale, est recommandée.
ANTIDIABÉTIQUES ORAUX		

Metformine (500 mg deux fois par jour), bictégravir/emtricitabine/ ténofovir alafénamide (Inhibition de l'OCT2/du MATE1)	Metformine : ASC : ↑ 39 % C_{min} : ↑ 36 % C_{max} : ↔	Aucune adaptation de la posologie n'est requise en cas de co-administration chez des patients présentant une fonction rénale normale. Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée, une surveillance étroite doit être envisagée lors de l'initiation de la co-administration du bictégravir avec la metformine, en raison du risque augmenté de survenue d'une acidose lactique chez ces patients. Une adaptation de la posologie de la metformine doit être envisagée si nécessaire.
CONTRACEPTIFS ORAUX		
Norgestimate (0,180/0,215/0,250 mg une fois par jour) éthinylestradiol (0,025 mg une fois par jour), bictégravir[1]	Norelgestromine : ASC : ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔ Norgestrel : ASC : ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔ Éthinylestradiol : ASC : ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔	Aucune adaptation de la posologie n'est requise en cas de co-administration.
Norgestimate (0,180/0,215/0,250 mg une fois par jour), éthinylestradiol (0,025 mg une fois par jour), emtricitabine/ténofovir alafénamide[4]		
SÉDATIFS/HYPNOTIQUES		
Midazolam (2 mg, sirop, dose unique), bictégravir/emtricitabine/ ténofovir alafénamide	Midazolam : ASC : ↔ C_{max} : ↔	Aucune adaptation de la posologie n'est requise en cas de co-administration.

1 Cette étude a été menée avec une dose unique de bictégravir 75 mg.
2 Cette étude a été menée avec bictégravir/emtricitabine/ténofovir alafénamide 75/200/25 mg une fois par jour
3 Étude menée avec un supplément de 100 mg de voxilaprévir pour atteindre les expositions au voxilaprévir attendues chez les patients infectés par le VHC
4 Cette étude a été menée avec l'association emtricitabine/ténofovir alafénamide 200/25 mg une fois par jour
5 L'antiacide dans sa concentration maximale contenait 80 mg d'hydroxyde d'aluminium, 80 mg d'hydroxyde de magnésium et 8 mg de siméthicone par mL
6 Cette étude a été menée avec l'association elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/ténofovir alafénamide 150/150/200/10 mg une fois par jour

Au vu des études d'interactions médicamenteuses menées avec Biktarvy ou les composants de Biktarvy, aucune interaction cliniquement significative n'est attendue lorsque Biktarvy est associé aux médicaments suivants : amlodipine, atorvastatine, buprénorphine, drospirénone, famciclovir, famotidine, fluticasone, méthadone, naloxone, norbuprénorphine, oméprazole ou rosuvastatine.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Un grand nombre de grossesses (plus de 1 000 grossesses) n'a mis en évidence aucun effet malformatif, ni toxique pour le fœtus ou le nouveau-né associé à l'emtricitabine ou au ténofovir alafénamide. Un nombre modéré de données chez la femme enceinte (entre 300 et 1 000 grossesses) n'a mis en évidence aucun effet malformatif, ni toxique pour le fœtus ou le nouveau-né associé au bictégravir.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects de l'emtricitabine sur la fertilité, la gestation, le développement fœtal, la parturition ou le développement postnatal. Les études effectuées chez l'animal avec le bictégravir et le ténofovir alafénamide, administrés séparément, n'ont mis en évidence aucun effet délétère sur la fertilité, la gestation ou le développement fœtal (voir rubrique 5.3).

Dans une étude réalisée chez des femmes enceintes recevant Biktarvy, les expositions au bictégravir, à l'emtricitabine et au ténofovir alafénamide étaient réduites pendant la grossesse (voir rubrique 5.2).

Par conséquent, Biktarvy peut être utilisé pendant la grossesse si les bénéfices potentiels du traitement sont supérieurs aux risques potentiels pour le fœtus. De plus, la charge virale doit d'autant plus être étroitement surveillée, conformément aux recommandations thérapeutiques établies.

Allaitement

On ne sait pas si le bictégravir est excrété dans le lait maternel. L'emtricitabine est excrétée dans le lait maternel. D'après les données publiées, le ténofovir alafénamide est excrété dans le lait maternel à de faibles concentrations. La dose relative reçue par le nourrisson (RID, *Relative Infant Dose*) est estimée à moins de 0,1 % de la dose maternelle ajustée au poids. Dans des études effectuées chez l'animal, le bictégravir a été détecté dans le plasma de jeunes rats allaités, ce qui est probablement dû à la présence de bictégravir dans le lait. Aucun effet n'a été observé chez les jeunes rats allaités.

Il n'existe pas de données suffisantes sur les effets de chacun des composants de Biktarvy chez les nouveau-nés/nourrissons, par conséquent Biktarvy ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

Afin d'éviter la transmission du virus au nourrisson, il est déconseillé aux femmes vivant avec le VIH d'allaiter leur nourrisson.

Fertilité

Aucune donnée relative à l'effet de Biktarvy sur la fertilité chez l'être humain n'est disponible. Lors des études effectuées chez l'animal, aucun effet du bictégravir, de l'emtricitabine ou du ténofovir alafénamide n'a été observé sur l'accouplement ou la fertilité (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Biktarvy peut avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients doivent être informés que des sensations vertigineuses ont été rapportées au cours de traitements par les composants de Biktarvy (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité d'emploi

Dans les études cliniques menées chez des patients naïfs de traitement recevant Biktarvy, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans la phase en double aveugle (semaine 144) étaient des céphalées (5 %), des diarrhées (5 %) et des nausées (4 %).

Liste récapitulative des effets indésirables

L'évaluation des effets indésirables repose sur les données de sécurité issues de l'ensemble des études de phases 2 et 3 menées avec Biktarvy et sur les données de sécurité recueillies depuis la commercialisation. Les effets indésirables figurant dans le tableau 2 sont présentés par classe de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) et rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000).

Tableau 2 : liste récapitulative des effets indésirables[1]

Fréquence	Effet indésirable
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent :	anémie[2]
Affections psychiatriques	
Fréquent :	dépression, rêves anormaux
Peu fréquent :	idées suicidaires, tentative de suicide (en particulier chez les patients ayant des antécédents de dépression ou de maladie psychiatrique), anxiété, troubles du sommeil
Affections du système nerveux	
Fréquent :	céphalées, sensations vertigineuses
Affections gastro-intestinales	
Fréquent :	diarrhées, nausées
Peu fréquent :	vomissements, douleurs abdominales, dyspepsie, flatulences
Affections hépatobiliaires	
Peu fréquent :	hyperbilirubinémie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent :	angiœdème[3,4], rash, prurit, urticaire[4]
Rare :	Syndrome de Stevens-Johnson[5]
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Peu fréquent :	arthralgies
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent :	Fatigue
Investigations	
Fréquent :	prise de poids

1 À l'exception de l'angiœdème, de l'anémie, de l'urticaire et du syndrome de Stevens-Johnson (voir notes de bas de page 2 à 5), tous les effets indésirables ont été identifiés dans des études cliniques menées avec Biktarvy. Les fréquences émanent de la phase en double aveugle (semaine 144) des études cliniques de phase 3 menées avec Biktarvy chez des patients naïfs de traitement (GS-US-380-1489 et GS-US-380-1490).
2 Cet effet indésirable n'a pas été observé dans les études cliniques menées avec des produits contenant emtricitabine + ténofovir alafénamide, mais il a été identifié lors d'études cliniques ou après commercialisation avec l'emtricitabine en association avec d'autres antirétroviraux.
3 Cet effet indésirable a été identifié dans le cadre de la pharmacovigilance depuis la commercialisation de produits contenant de l'emtricitabine.
4 Cet effet indésirable a été identifié dans le cadre de la pharmacovigilance depuis la commercialisation de produits contenant du ténofovir alafénamide.
5 Cet effet indésirable a été identifié dans le cadre de la pharmacovigilance depuis la commercialisation de Biktarvy. La fréquence a été calculée sur la base de 3/X, où X représente le nombre cumulatif de sujets exposés à Biktarvy dans les essais cliniques (N=3 963).

Description de certains effets indésirables particuliers

Paramètres métaboliques
Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peut survenir au cours d'un traitement antirétroviral (voir rubrique 4.4).

Syndrome de restauration immunitaire
Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire. L'apparition de maladies auto-immunes (comme la maladie de Basedow et l'hépatite auto-immune) a également été rapportée. Cependant, le délai d'apparition qui a été rapporté est plus variable et ces événements peuvent se produire plusieurs mois après l'initiation du traitement (voir rubrique 4.4).

Ostéonécrose

Des cas d'ostéonécrose ont été rapportés, en particulier chez des patients présentant des facteurs de risque connus, un stade avancé de la maladie liée au VIH ou un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Leur fréquence de survenue n'est pas connue (voir rubrique 4.4).

Modifications de la créatinine sérique
Une augmentation de la créatinine sérique a été démontrée avec le bictégravir en raison d'une inhibition de la sécrétion tubulaire de créatinine, toutefois ces modifications ne sont pas jugées comme étant cliniquement pertinentes étant donné qu'elles ne révèlent pas de modification au niveau du débit de filtration glomérulaire. Les augmentations de la créatinine sérique sont survenues jusqu'à la semaine 4 du traitement et se sont stabilisées jusqu'à la semaine 144. Dans les études GS-US-380-1489 et GS-US-380-1490, la créatinine sérique médiane (Q1, Q3) a augmenté respectivement de 0,11 (0,03 ; 0,19) mg/dL (9,7 [2,7 ; 16,8] µmol/l), 0,11 (0,04 ; 0,19) mg/dL (9,7 [3,5 ; 16,8] µmol/l), et 0,12 (0,06 ; 0,21) mg/dL (10,6 [5,3 ; 18,6] µmol/l) entre l'initiation et la semaine 144 dans les groupes Biktarvy, abacavir/dolutégravir/lamivudine et dolutégravir + emtricitabine/ténofovir alafénamide. Chez les patients auxquels a été administré Biktarvy dans les études cliniques, aucun arrêt de traitement dû à des effets indésirables rénaux n'a été observé jusqu'à la semaine 144.

Modifications de la bilirubine
Dans les études GS-US-380-1489 et GS-US-380-1490, des augmentations de la bilirubine totale ont été observées chez 17 % des patients naïfs de traitement auxquels Biktarvy a été administré jusqu'à la semaine 144. Les augmentations étaient principalement de grade 1 (12 %) et de grade 2 (4 %) (≥ 1,0 à 2.5 x la limite supérieure de la normale [LSN]), et n'étaient pas associées à des effets indésirables hépatiques ou à d'autres anomalies biologiques liées au foie. Cinq patients auxquels avait été administré Biktarvy (1 %) ont eu des augmentations de la bilirubine de grade 3, qui n'ont pas été considérées comme liées au médicament de l'étude. Dans les études cliniques menées avec Biktarvy, aucun arrêt de traitement dû à des effets indésirables hépatiques n'a été observé jusqu'à la semaine 144.

Population pédiatrique
La sécurité de Biktarvy a été évaluée chez 50 adolescents infectés par le VIH-1, âgés de 12 à < 18 ans et pesant ≥ 35 kg jusqu'à la semaine 96 (phase principale de 48 semaines et phase d'extension de 48 semaines), chez 50 enfants âgés de 6 à < 12 ans et pesant ≥ 25 kg jusqu'à la semaine 96 (phase principale de 48 semaines et phase d'extension de 48 semaines), et chez 22 enfants âgés de ≥ 2 ans et pesant ≥ 14 à < 25 kg jusqu'à la semaine 24 dans le cadre d'une étude clinique en ouvert (GS-US-380-1474). Dans cette étude, aucun nouvel effet indésirable n'a été observé chez les sujets pédiatriques âgés de 2 ans et plus vivant avec le VIH-1 par rapport aux sujets adultes vivant avec le VIH-1. Les données relatives à la densité minérale osseuse n'ont pas été recueillies dans cette étude. Des réductions de la DMO de la colonne vertébrale et de l'ensemble du corps à l'exception de la tête ≥ 4% ont été rapportées chez des patients pédiatriques recevant d'autres produits contenant du ténofovir alafénamide pendant 48 semaines (voir rubrique 4.4).

Autres populations particulières

Patients co-infectés par le virus de l'hépatite B
Chez 16 adultes co-infectés par les virus du VIH/VHB auxquels Biktarvy a été administré (8 adultes naïfs de traitement co-infectés par les virus du VIH/VHB dans l'étude GS-US-380-1490 ; 8 adultes virologiquement contrôlés co-infectés par les virus du VIH/VHB dans l'étude GS-US-380-1878), le profil de sécurité de Biktarvy était similaire à celui des patients mono-infectés par le virus du VIH-1 (voir rubrique 5.1).

Personnes âgées
Les études GS-US-380-1844, GS-US-380-1878 et l'étude GS-US-380-4449 spécifiquement réalisée chez des patients âgés de ≥ 65 ans (évaluation de 86 sujets âgés de ≥ 65 ans infectés par le VIH-1, virologiquement contrôlés), ont inclus 111 patients âgés de ≥ 65 ans ayant reçu Biktarvy. Chez ces patients, aucune différence dans le profil de tolérance de Biktarvy n'a été observée.

Patients présentant une insuffisance rénale
La sécurité d'emtricitabine + ténofovir alafénamide a été évaluée dans une étude clinique en ouvert à bras unique (GS-US-292-1825), dans laquelle 55 patients infectés par le VIH-1 virologiquement contrôlés présentant une insuffisance rénale terminale (DFG_e CG < 15 mL/min) sous hémodialyse chronique ont reçu emtricitabine + ténofovir alafénamide en association avec elvitégravir + cobicistat sous forme d'association à dose fixe en comprimé pendant 96 semaines. Dans la phase d'extension de l'étude GS-US-292-1825, 10 patients ont changé de traitement pour Biktarvy pendant 48 semaines. Aucun effet indésirable supplémentaire n'a été identifié chez les patients présent une insuffisance rénale terminale sous hémodialyse chronique dans cette étude (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Grossesse
Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg administré en une fois par jour a été évalué dans une étude clinique portant sur 33 femmes adultes enceintes infectées par le VIH-1 et virologiquement contrôlées (taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL à partir du deuxième ou du troisième trimestre et jusqu'au post-partum. Aucun nouveau problème de sécurité n'a été observé par rapport au profil de sécurité connu de Biktarvy chez les adultes infectées par le VIH-1.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration :

Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance:
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg/Luxemburg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

En cas de surdosage le patient devra être surveillé afin d'identifier d'éventuelles manifestations de toxicité (voir rubrique 4.8). Le traitement du surdosage de Biktarvy repose sur une prise en charge générale symptomatique incluant la surveillance des signes vitaux ainsi que l'observation de l'état clinique du patient.

Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas de surdosage de Biktarvy. Étant donné que le bictégravir est fortement lié aux protéines plasmatiques, il est peu probable que l'hémodialyse ou la dialyse péritonéale entraîne une élimination significative de celui-ci. L'emtricitabine peut être éliminée par hémodialyse, avec une élimination d'environ 30 % de la dose d'emtricitabine sur une période de 3 heures de dialyse débutant dans un délai de 1,5 heure après l'administration d'emtricitabine. Le ténofovir est efficacement éliminé par hémodialyse, avec un coefficient d'extraction d'environ 54 %. On ignore si l'emtricitabine ou le ténofovir peuvent être éliminés par dialyse péritonéale.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antiviral à usage systémique ; antiviraux pour le traitement de l'infection par le VIH, association de substances, code ATC : J05AR20

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques

Le bictégravir est un inhibiteur de l'intégrase (INI) qui se lie au site actif de l'intégrase et bloque l'étape de transfert de brin lors de l'intégration de l'acide désoxyribonucléique (ADN) rétroviral qui est essentielle au cycle de réplication du VIH. Le bictégravir a une activité contre le VIH-1 et le VIH-2.

L'emtricitabine est un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse (INTI) et un analogue nucléosidique de la 2'-désoxycytidine. L'emtricitabine est phosphorylée par des enzymes cellulaires pour former l'emtricitabine triphosphate. L'emtricitabine triphosphate inhibe la réplication du VIH en étant incorporée dans l'ADN viral via la transcriptase inverse (TI) du VIH, ce qui aboutit à l'arrêt de l'élongation de la chaîne d'ADN. L'emtricitabine a une activité contre le VIH-1, le VIH-2 et le VHB.

Le ténofovir alafénamide est un inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse (INtTI) et un précurseur phosphonamidate du ténofovir (analogue de la 2'-désoxyadénosine monophosphate). Le ténofovir alafénamide est capable de pénétrer à l'intérieur des cellules et, en raison de sa stabilité plasmatique accrue et de son activation intracellulaire via hydrolyse par la cathepsine A, le ténofovir alafénamide est plus efficace que le ténofovir disoproxil pour le chargement du ténofovir dans les cellules mononuclées du sang périphérique (CMSP) (y compris les lymphocytes et les autres cellules ciblées par le VIH) et les macrophages. Le ténofovir intracellulaire est ensuite phosphorylé pour former le métabolite pharmacologiquement actif, le ténofovir diphosphate. Le ténofovir diphosphate inhibe la réplication du VIH en étant incorporé dans l'ADN viral via la TI du VIH, ce qui aboutit à l'arrêt de l'élongation de la chaîne d'ADN. Le ténofovir a une activité contre le VIH-1, le VIH-2 et le VHB.

Activité antivirale in vitro

L'activité antivirale du bictégravir sur des isolats cliniques et de laboratoire du VIH-1 a été évaluée sur des lignées de cellules lymphoblastoïdes, des CMSP, des monocytes/macrophages primaires et des lymphocytes T CD4+. Les valeurs de la concentration efficace à 50 % (CE_{50}) pour le bictégravir étaient comprises entre < 0,05 et 6,6 nM. La CE_{95} du bictégravir ajustée sur les protéines était de 361 nM (0,162 µg/mL) pour le virus du VIH-1 de type sauvage. Le bictégravir a présenté une activité antivirale en culture cellulaire contre le groupe VIH-1 (M, N, O), y compris les sous-types A, B, C, D, E, F et G (valeurs de CE_{50} comprises entre < 0,05 et 1,71 nM) et une activité contre le VIH-2 (CE_{50} = 1,1 nM).

L'activité antivirale de l'emtricitabine sur des isolats cliniques et de laboratoire du VIH-1 a été évaluée sur des lignées de cellules lymphoblastoïdes, la lignée cellulaire MAGI CCR5 et des CMSP. Les valeurs de CE_{50} pour l'emtricitabine étaient comprises entre 0,0013 et 0,64 µM. L'emtricitabine a présenté une activité antivirale en culture cellulaire contre les sous-types A, B, C, D, E, F et G du VIH-1 (valeurs de CE_{50} comprises entre 0,007 et 0,075 µM) et a montré une activité contre le VIH-2 (valeurs de CE_{50} comprises entre 0,007 et 1,5 µM).

L'activité antivirale du ténofovir alafénamide sur des isolats cliniques et de laboratoire du sous-type B du VIH-1 a été évaluée sur des lignées de cellules lymphoblastoïdes, des CMSP, des monocytes/macrophages primaires et des lymphocytes T CD4+. Les valeurs de CE_{50} du ténofovir alafénamide étaient comprises entre 2,0 et 14,7 nM. Le ténofovir alafénamide a présenté une activité antivirale en culture cellulaire contre tous les groupes du VIH-1 (M, N, O), y compris les sous-types A, B, C, D, E, F et G (valeurs de CE_{50} comprises entre 0,10 et 12,0 nM) et a présenté une activité contre le VIH-2 (valeurs de CE_{50} comprises entre 0,91 et 2,63 nM).

Résistance

In vitro
Des isolats de VIH-1 présentant une diminution de la sensibilité au bictégravir ont été sélectionnés en culture cellulaire. Dans une sélection, des substitutions d'acides aminés M50I et R263K sont apparues et la sensibilité phénotypique au bictégravir a été réduite de 1,3, 2,2 et 2,9 fois respectivement pour M50I, R263K et M50I + R263K. Dans une seconde sélection, des substitutions d'acides aminés T66I et S153F sont apparues et la sensibilité phénotypique au bictégravir a été modifiée de 0,4, 1,9 et 0,5 fois respectivement pour T66I, S153F et T66I + S153F.

Des isolats de VIH-1 présentant une diminution de la sensibilité à l'emtricitabine ont été sélectionnés en culture cellulaire et présentaient des mutations M184V/I au niveau de la TI du VIH-1.

Des isolats de VIH-1 présentant une diminution de la sensibilité au ténofovir alafénamide ont été sélectionnés en culture cellulaire et présentaient la mutation K65R au niveau de la TI du VIH-1 ; en outre, une mutation K70E au niveau de la TI du VIH-1 a été observée de façon transitoire. Les isolats de VIH-1 porteurs de la mutation K65R présentent une diminution de faible niveau de la sensibilité à l'abacavir, à l'emtricitabine, au ténofovir et à la lamivudine. Les études de sélection *in vitro* menées sur la résistance du ténofovir alafénamide n'ont pas montré de développement de haut niveau de résistance après une culture prolongée.

In vivo
Chez les patients naïfs de traitement (études GS-US-380-1489 et GS-US-380-1490), jusqu'à la semaine 144 de la phase en double aveugle ou pendant les 96 semaines de la phase d'extension en ouvert, aucun patient recevant Biktarvy, avec un taux d'ARN du VIH-1 ≥ 200 copies/mL au moment de l'échec virologique confirmé ou de l'arrêt précoce du médicament de l'étude, ne présentait de VIH-1 associé à une résistance génotypique ou phénotypique au bictégravir, à l'emtricitabine ou au ténofovir alafénamide apparue sous traitement dans la population finale d'analyse de la résistance (n = 11 avec données). Au moment de l'inclusion dans l'étude, un patient naïf de traitement était porteur de mutations préexistantes Q148H + G140S associées à une résistance aux INI, et présentait un taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL à la semaine 4 jusqu'à la semaine 144. En outre, 6 patients étaient porteurs de la mutation préexistante T97A associée à une résistance aux INI ; tous présentaient des taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL à la semaine 144 ou lors de la dernière visite.

Chez les patients virologiquement contrôlés (études GS-US-380-1844 et GS-US-380-1878), aucun patient recevant Biktarvy, avec un taux d'ARN du VIH-1 ≥ 200 copies/mL au moment de l'échec virologique confirmé, à la semaine 48 ou au moment de l'arrêt précoce du médicament de l'étude, ne présentait de VIH-1 associé à une résistance génotypique ou phénotypique au bictégravir, à l'emtricitabine ou au ténofovir alafénamide apparue sous traitement dans la population finale d'analyse de la résistance (n = 2).

Résistance croisée
La sensibilité au bictégravir a été testée sur 64 isolats cliniques résistants aux INI (20 avec des substitutions uniques et 44 avec 2 substitutions ou plus). Parmi ceux-ci, tous les isolats uniques et doubles mutants dépourvus de Q148H/K/R et 10 isolats sur 24 porteurs de Q148H/K/R avec des substitutions additionnelles associées à une résistance aux INI avaient vu leur sensibilité au bictégravir réduite de ≤ 2,5 fois ; une réduction de > 2,5 fois la sensibilité au bictégravir a été observée pour 14 des 24 isolats qui contenaient les substitutions G140A/C/S et Q148H/R/K dans l'intégrase. Parmi ceux-ci, 9 isolats sur 14 portaient des mutations additionnelles de L74M, T97A ou E138A/K. Dans une étude distincte, les mutations induites par mutagenèse dirigée sur site avec G118R et T97A+G118R avaient réduit la sensibilité au bictégravir respectivement de 3,4 et 2,8 fois. La pertinence de ces données en matière de résistance croisée *in vitro* reste à établir dans la pratique clinique.

Comparativement à la souche sauvage, le bictégravir a démontré une activité antivirale équivalente à l'encontre de 5 clones mutants du VIH-1 résistant aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), de 3 clones mutants du VIH-1 résistant aux INTI et de 4 clones mutants du VIH-1 résistant aux inhibiteurs de protéase (IP).

Les virus résistants à l'emtricitabine porteurs de la mutation M184V/I ont présenté une résistance croisée à la lamivudine, mais ont conservé leur sensibilité à la didanosine, à la stavudine, au ténofovir et à la zidovudine.

Les mutations K65R et K70E entraînent une diminution de la sensibilité à l'abacavir, à la didanosine, à la lamivudine, à l'emtricitabine et au ténofovir, mais la sensibilité à la zidovudine est conservée. Les souches de VIH-1 multirésistantes aux analogues nucléosidiques avec double insertion de la mutation T69S ou complexe de mutation Q151M incluant la mutation K65R ont présenté une sensibilité réduite au ténofovir alafénamide.

Données cliniques

L'efficacité et la sécurité de Biktarvy chez les adultes infectés par le VIH-1 naïfs de traitement reposent sur des données recueillies sur 48 semaines et 144 semaines issues de deux études randomisées, en double aveugle, contrôlées contre un comparateur actif, GS-US-380-1489 (n = 629) et GS-US-380-1490 (n = 645). En outre, des données d'efficacité et de sécurité supplémentaires sont disponibles chez les adultes ayant reçu Biktarvy en ouvert pendant 96 semaines supplémentaires après la semaine 144 dans le cadre d'une phase d'extension facultative de ces études (n = 1 025).

L'efficacité et la sécurité de Biktarvy chez les adultes infectés par le VIH-1 virologiquement contrôlés reposent sur des données recueillies sur 48 semaines issues d'une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée contre un comparateur actif, GS-US-380-1844 (n = 563) et d'une étude randomisée, en ouvert, contrôlée contre un comparateur actif, GS-US-380-1878 (n = 577).

Patients infectés par le VIH-1 naïfs de traitement
Dans l'étude GS-US-380-1489, les patients ont été randomisés selon un rapport de 1:1 pour recevoir soit bictégravir/emtricitabine/ténofovir alafénamide (B/F/TAF) (n = 314) soit abacavir/dolutégravir/lamivudine (600/50/30 mg) (n = 315) une fois par jour. Dans l'étude GS-US-380-1490, les patients ont été randomisés selon un rapport de 1:1 pour recevoir soit B/F/TAF (n = 320) soit dolutégravir + emtricitabine/ténofovir alafénamide (50+200/25 mg) (n = 325) une fois par jour.

Dans les études GS-US-380-1489 et GS-US-380-1490, l'âge moyen était de 35 ans (intervalle : 18 77), 89 % étaient de sexe masculin, 58 % étaient blancs, 33 % étaient noirs et 3 % étaient asiatiques ; vingt-quatre pour cent (24 %) des patients ont été identifiés comme hispaniques/latino-américains. La prévalence des différents sous-types était comparable entre les trois groupes de traitement, le sous-type B étant prédominant dans tous les groupes ; 11 % n'étaient pas de sous-type B. Le taux plasmatique moyen d'ARN du VIH-1 à l'inclusion était de 4,4 $\log_{10}$ copies/mL (intervalle : 1,3 - 6,6). Le taux moyen de CD4+ à l'inclusion était de 460 cellules/mm^3 (intervalle : 0 - 1 636) et 11 % présentaient des taux de CD4+ inférieurs à 200 cellules/mm^3. Dix-huit pour cent des patients présentaient des charges virales à l'inclusion supérieures à 100 000 copies/mL. Dans les deux études, les patients ont été stratifiés selon le taux d'ARN du VIH-1 à l'inclusion (inférieur ou égal à 100 000 copies/mL, supérieur à 100 000 copies/mL et inférieur ou égal à 400 000 copies/mL, ou supérieur à 400 000 copies/mL), selon le taux de CD4+ (inférieur à 50 cellules/µL, 50 - 199 cellules/µL, ou supérieur ou égal à 200 cellules/µL) et selon la région (États-Unis ou hors États-Unis).

Les résultats du traitement dans les études GS-US-380-1489 et GS-US-380-1490 jusqu'aux semaines 48 et 144 sont présentés dans le tableau 3.

Tableau 3 : résultats virologiques combinés issus des études GS-US-380-1489 et GS-US-380-1490 aux semaines 48[a] et 144[b]

	Semaine 48			Semaine 144		
	B/F/TAF (n = 634)[c]	**ABC/DTG/ 3TC (n = 315)[d]**	**DTG + F/TAF (n = 325)[e]**	**B/F/TAF (n = 634)[c]**	**ABC/DTG/ 3TC (n = 315)[d]**	**DTG + F/TAF (n = 325)[e]**
Taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL	91 %	93 %	93 %	82 %	84 %	84 %
Différence entre les traitements (IC à 95 %) B/F/TAF vs comparateur	-	-2,1 % (-5,9 % à 1,6 %)	-1,9 % (-5,6 % à 1,8 %)	-	-2,7 % (-7,8 % à 2,4 %)	-1,9 % (-7,0 % à 3,1 %)
Taux d'ARN du VIH-1 ≥ 50 copies/mL[f]	3 %	3 %	1 %	3 %	3 %	3 %
Absence de données virologiques dans la fenêtre de la semaine 48 ou 144	6 %	4 %	6 %	16 %	13 %	13 %
Interruption de la prise du médicament de l'étude en raison de la survenue d'EI ou du décès du patient[g]	< 1 %	1 %	1 %	2 %	2 %	3 %
Interruption de la prise du médicament de l'étude pour d'autres raisons et dernier taux d'ARN du VIH-1 disponible < 50 copies/mL[h]	4 %	3 %	4 %	13 %	11 %	9 %
Données manquantes dans la fenêtre, mais patients traités par le médicament de l'étude	2 %	< 1 %	1 %	1 %	< 1 %	1 %
Proportion (%) de patients avec un taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL selon le sous-groupe						
Charge virale à l'inclusion ≤ 100 000 copies/mL > 100 000 copies/mL	 92 % 87 %	 94 % 90 %	 93 % 94 %	 82 % 79 %	 86 % 74 %	 84 % 83 %
Taux de CD4+ à l'inclusion < 200 cellules/mm^3 ≥ 200 cellules/mm^3	 90 % 91 %	 81 % 94 %	 100 % 92 %	 80 % 82 %	 69 % 86 %	 91 % 83 %
Taux d'ARN du VIH-1 < 20 copies/mL	85 %	87 %	87 %	78 %	82 %	79 %

ABC = abacavir DTG = dolutégravir 3TC = lamivudine F/TAF = emtricitabine/ténofovir alafénamide
a La fenêtre de la semaine 48 était comprise entre le jour 295 et le jour 378 (inclus).
b La fenêtre de la semaine 144 était comprise entre le jour 967 et le jour 1050 (inclus).
c Résultats combinés de l'étude GS-US-380-1489 (n = 314) et de l'étude GS-US-380-1490 (n = 320).
d Étude GS-US-380-1489.
e Étude GS-US-380-1490.
f Inclut les patients avec ≥ 50 copies/mL dans la fenêtre de la semaine 48 ou 144 ; les patients ayant interrompu le traitement prématurément à cause d'une perte ou d'un manque d'efficacité (n=0) ; les patients ayant interrompu le traitement pour des raisons sans rapport avec un événement indésirable (EI), un décès, une perte ou un manque d'efficacité (B/F/TAF n = 12 et 15 ; ABC/DTG/3TC n = 2 et 7 ; DTG+F/TAF n = 3 et 6, aux semaines 48 et 144, respectivement) et qui avaient une charge virale ≥ 50 copies/mL au moment de l'interruption.
g Inclut les patients qui ont interrompu le traitement à cause d'un EI ou du décès à tout moment de l'étude, à partir du jour 1 et jusqu'à la fenêtre de temps, si cela a entraîné l'absence de données virologiques sur le traitement pendant cette période.
h Inclut les patients ayant interrompu pour des raisons sans rapport avec un EI, un décès, une perte ou un manque d'efficacité, par ex. : retrait du consentement, perte de vue lors du suivi, etc.

B/F/TAF était non inférieur pour atteindre un taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL à la fois à la semaine 48 et à la semaine 144, comparativement à abacavir/dolutégravir/lamivudine et à dolutégravir + emtricitabine/ténofovir alafénamide, respectivement. Les résultats du traitement entre les groupes de traitement étaient similaires dans les sous-groupes en fonction de l'âge, du sexe, de l'origine ethnique, de la charge virale à l'inclusion, du taux de CD4+ à l'inclusion et de la région.

Dans les études GS-US-380-1489 et GS-US-380-1490, l'augmentation moyenne par rapport à l'inclusion du taux de CD4+ à la semaine 144 était de 288, 317 et 289 cellules/mm^3 dans les groupes combinés B/F/TAF, abacavir/dolutégravir/lamivudine et dolutégravir + emtricitabine/ténofovir alafénamide, respectivement.

Dans la phase d'extension en ouvert facultative de 96 semaines des études GS-US-380-1489 et GS-US-380-1490, des taux élevés de suppression virologique ont été obtenus et maintenus.

Patients infectés par le VIH-1 virologiquement contrôlés
Dans l'étude GS-US-380-1844, l'efficacité et la sécurité du changement d'un traitement par dolutégravir + abacavir/lamivudine ou abacavir/dolutégravir/lamivudine pour B/F/TAF ont été évaluées dans une étude randomisée, en double aveugle menée chez des patients adultes infectés par le VIH-1 virologiquement contrôlés (taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL) (n = 563). Les patients devaient être virologiquement contrôlés et stables (taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL) sous leur traitement en cours à l'inclusion depuis au moins 3 mois avant leur entrée dans l'étude. Les patients ont été randomisés selon un rapport de 1:1 pour soit changer de traitement pour B/F/TAF à l'inclusion (n = 282), soit poursuivre leur traitement antirétroviral initial (n = 281). L'âge moyen des patients était de 45 ans (intervalle : 20 - 71), 89 % étaient de sexe masculin, 73 % étaient blancs et 22 % étaient noirs. Dix-sept pour cent (17 %) des patients ont été identifiés comme hispaniques/latino-américains. La prévalence des différents sous-types du VIH-1 était comparable entre les groupes de traitement, le sous-type B étant prédominant dans les deux groupes ; 5 % n'étaient pas de sous-type B. Le taux de CD4+ moyen à l'inclusion était de 723 cellules/mm^3 (intervalle : 124 - 2 444).

Dans l'étude GS-US-380-1878, l'efficacité et la sécurité du changement d'un traitement par abacavir/lamivudine ou emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil (200/300 mg) plus atazanavir ou darunavir (boosté par cobicistat ou ritonavir) pour B/F/TAF ont été évaluées dans une étude randomisée, en ouvert menée chez des adultes infectés par le VIH-1 virologiquement contrôlés (n = 577). Les patients devaient être virologiquement contrôlés et stables sous leur traitement en cours à l'inclusion depuis au moins 6 mois et ne devaient pas être précédemment traités par un INI. Les patients ont été randomisés selon un rapport de 1:1 pour soit changer de traitement pour B/F/TAF (n = 290), soit poursuivre leur traitement antirétroviral initial (n = 287). L'âge moyen des patients était de 46 ans (intervalle : 20 - 79), 83 % étaient de sexe masculin, 66 % étaient blancs et 26 % étaient noirs. Dix-neuf pour cent (19 %) des patients ont été identifiés comme hispaniques/latino-américains. Le taux de CD4+ moyen à l'inclusion était de 663 cellules/mm^3 (intervalle : 62 - 2 582). La prévalence des différents sous-types du VIH-1 était comparable entre les groupes de traitement, le sous-type B étant prédominant dans les deux groupes ; 11 % n'étaient pas de sous-type B. Les patients ont été stratifiés selon le traitement précédent. Lors de la sélection, 15 % des patients recevaient un traitement par abacavir/lamivudine plus atazanavir ou darunavir (boosté par le cobicistat ou le ritonavir) et 85 % des patients recevaient un traitement par emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil plus atazanavir ou darunavir (boosté par le cobicistat ou le ritonavir).

Les résultats du traitement dans les études GS-US-380-1844 et GS-US-380-1878 jusqu'à la semaine 48 sont présentés dans le tableau 4.

Tableau 4 : résultats virologiques des études GS-US-380-1844 et GS-US-380-1878 à la semaine 48[a]

	Étude GS-US-380-1844		**Étude GS-US-380-1878**	
	B/F/TAF (n = 282)	**ABC/DTG/3TC (n = 281)**	**B/F/TAF (n = 290)**	**Traitement initial à base d'ATV ou de DRV (n = 287)**
Taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL	94 %	95 %	92 %	89 %
Différence entre les traitements (IC à 95 %)	-1,4% (-5,5 % à 2,6 %)		3,2 % (-1,6 % à 8,2 %)	
Taux d'ARN du VIH-1 ≥ 50 copies/mL[b]	1 %	< 1 %	2 %	2 %
Différence entre les traitements (IC à 95 %)	0,7 % (-1,0 % à 2,8 %)		0,0 % (-2,5 % à 2,5 %)	
Absence de données virologiques dans la fenêtre de la semaine 48	5 %	5 %	6 %	9 %
Interruption de la prise du médicament de l'étude en raison de la survenue d'EI ou du décès du patient et dernier taux d'ARN du VIH-1 disponible < 50 copies/mL	2 %	1 %	1 %	1 %
Interruption de la prise du médicament de l'étude pour d'autres raisons et dernier taux d'ARN du VIH-1 disponible < 50 copies/mL[c]	2 %	3 %	3 %	7 %
Données manquantes dans la fenêtre, mais patients traités par le médicament de l'étude	2 %	1 %	2 %	2 %

ABC = abacavir ATV = atazanavir DRV = darunavir DTG **=** dolutégravir 3TC = lamivudine
a La fenêtre de la semaine 48 était comprise entre le jour 295 et le jour 378 (inclus).
b Inclut les patients avec ≥ 50 copies/mL dans la fenêtre de la semaine 48 ; les patients ayant interrompu le traitement prématurément à cause d'une perte ou d'un manque d'efficacité ; les patients ayant interrompu le traitement pour des raisons autres que la perte ou le manque d'efficacité et qui avaient une charge virale ≥ 50 copies/mL au moment de l'interruption.
c Inclut les patients ayant interrompu le traitement pour des raisons sans rapport avec un EI, un décès, une perte ou un manque d'efficacité, par ex. : retrait du consentement, perte de vue lors du suivi, etc.

B/F/TAF était non inférieur au traitement comparateur dans les deux études. Les résultats du traitement entre les groupes de traitement étaient similaires entre les sous-groupes en fonction de l'âge, du sexe, de l'origine ethnique et de la région.

Dans l'étude GS-US-380-1844, la variation moyenne par rapport à l'inclusion du taux de CD4+ à la semaine 48 était de -31 cellules/mm^3 chez les patients qui ont changé de traitement pour B/F/TAF et de 4 cellules/mm^3 chez les patients qui ont poursuivi le traitement par abacavir/dolutégravir/lamivudine. Dans l'étude GS-US-380-1878, la variation moyenne par rapport à l'inclusion du taux de CD4+ à la semaine 48 était de 25 cellules/mm^3 chez les patients qui ont changé de traitement pour B/F/TAF et de 0 cellule/mm^3 chez les patients qui ont poursuivi leur traitement en cours à l'inclusion.

Patients co-infectés par le VIH et le VHB
Le nombre de patients co-infectés par le VIH et le VHB traités par B/F/TAF est limité. Dans l'étude GS-US-380-1490, 8 patients co-infectés par le VIH/VHB à l'inclusion ont été randomisés pour recevoir B/F/TAF. À la semaine 48, 7 patients avaient une charge virale du VHB contrôlée (ADN du VHB < 29 UI/mL) et avaient un taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL. Les données d'ADN du VHB étaient manquantes pour un patient à la semaine 48. À la semaine 144, 5 patients avaient une charge virale du VHB contrôlée et un taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL. Les données d'ADN du VHB étaient manquantes pour trois patients à la semaine 144 (1 perdu de vue à partir de la semaine 48, 1 perdu de vue après la semaine 72, et 1 perdu de vue après la semaine 120).

Dans l'étude GS-US-380-1878, à la semaine 48, 100 % (8/8) des patients co-infectés par le VIH/VHB à l'inclusion dans le bras de B/F/TAF ont maintenu un taux d'ADN du VHB < 29 UI/mL (données manquantes = exclusion de l'analyse) et un taux d'ARN du VIH < 50 copies/mL.

Grossesse
Dans l'étude GS-US-380-5310, la pharmacocinétique, l'efficacité et la sécurité de B/F/TAF en prise unique quotidienne ont été évaluées dans le cadre d'une étude clinique en ouvert menée auprès de femmes adultes enceintes infectées par le VIH-1 et virologiquement contrôlées, du deuxième ou troisième trimestre jusqu'au post-partum (n = 33). Les 32 participantes adultes qui ont terminé l'étude ont maintenu une suppression virologique pendant la grossesse, à l'accouchement et jusqu'à la semaine 18 du post-partum. Le taux médian (Q1, Q3) de CD4+ à l'inclusion était de 558 cellules/µL (intervalle : 409 à 720), et le taux médian (Q1, Q3) de la variation du taux de CD4+ entre l'inclusion et la semaine 12 du post-partum était de 159 cellules/µL (intervalle : 27 à 296). Les 29 nouveau-nés participants avaient des résultats de PCR du VIH-1 négatifs/non détectables à la naissance et/ou entre 4 et 8 semaines.

Population pédiatrique

Dans l'étude GS-US-380-1474, la pharmacocinétique, la sécurité et l'efficacité de B/F/TAF chez les enfants et les adolescents infectés par le VIH, virologiquement contrôlés, âgés de 12 à < 18 ans (≥ 35 kg) (n = 50), de 6 à < 12 ans (≥ 25 kg) (n = 50) et de ≥ 2 ans (≥ 14 à < 25 kg) (n = 22) ont été évaluées.

Cohorte 1 : adolescents virologiquement contrôlés (n = 50 ; 12 à < 18 ans ; ≥ 35 kg)
L'âge moyen des patients de la cohorte 1 était de 14 ans (intervalle : 12 à 17) et le poids moyen à l'inclusion était de 51,7 kg (intervalle : 35 à 123), 64 % étaient de sexe féminin, 27 % étaient asiatiques et 65 % étaient noirs. À l'inclusion, le taux médian de CD4+ était de 750 cellules/mm^3 (intervalle : 337 à 1 207) et le pourcentage médian de CD4+ était de 33 % (intervalle : 19 % à 45 %).

Après être passés au traitement par B/F/TAF, 98 % (49/50) des patients de la cohorte 1 sont restés virologiquement contrôlés (taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL) à la semaine 48. La variation moyenne par rapport à l'inclusion du taux de CD4+ à la semaine 48 était de -22 cellules/mm^3. Deux des 50 patients ont satisfait aux critères d'inclusion dans la population d'analyse de la résistance jusqu'à la semaine 48. Aucune résistance au B/F/TAF n'est apparue jusqu'à la semaine 48.

Cohorte 2 : enfants virologiquement contrôlés (n = 50 ; 6 à < 12 ans ; ≥ 25 kg)
L'âge moyen des patients de la cohorte 2 était de 10 ans (intervalle : 6 à 11) et le poids moyen à l'inclusion était de 31,9 kg (intervalle : 25 à 69), 54 % étaient de sexe féminin, 22 % étaient asiatiques et 72 % étaient noirs. À l'inclusion, le taux médian de CD4+ était de 898 cellules/mm^3 (intervalle : 390 à 1 991) et le pourcentage médian de CD4+ était de 37 % (intervalle : 19 % à 53 %).

Après être passés au traitement par B/F/TAF, 98 % (49/50) des patients de la cohorte 2 sont restés virologiquement contrôlés (taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL) à la semaine 48. La variation moyenne par rapport à l'inclusion du taux de CD4+ à la semaine 48 était de -40 cellules/mm^3. Aucun patient n'a été éligible pour la réalisation d'une analyse de résistance à la semaine 48.

Cohorte 3 : enfants virologiquement contrôlés (n = 22 ; ≥ 2 ans ; ≥ 14 kg à < 25 kg)
L'âge moyen des patients de la cohorte 3 était de 5 ans (intervalle : 3 à 9) et le poids moyen à l'inclusion était de 18,8 kg (intervalle : 14 à 24), 50 % étaient de sexe féminin, 23 % étaient asiatiques et 73 % étaient noirs. À l'inclusion, le taux médian de CD4+ était de 962 cellules/mm^3 (intervalle : 365 à 1 986) et le pourcentage médian de CD4+ était de 32 % (intervalle : 24 % à 46 %).

Après être passés au traitement par B/F/TAF, 91 % (20/22) des patients de la cohorte 3 sont restés virologiquement contrôlés (taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL) à la semaine 24. La variation moyenne par rapport à l'inclusion du taux de CD4+ à la semaine 24 était de -126 cellules/mm^3 et la variation moyenne par rapport à l'inclusion du pourcentage de CD4+ à la semaine 24 était de 0,2 % (intervalle : -7,7 % à 7,5 %). Aucun patient n'a été éligible pour la réalisation d'une analyse de résistance à la semaine 24.

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Biktarvy dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le cadre du traitement de l'infection par le VIH-1 chez l'homme (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le bictégravir est absorbé après administration orale avec des concentrations plasmatiques maximales atteintes en 2,0 à 4,0 heures après la prise de B/F/TAF. Par rapport à son administration à jeun, l'administration de B/F/TAF avec un repas modérément riche en graisses (~600 kcal, 27 % de lipides) ou riche en graisses (~800 kcal, 50 % de lipides) a entraîné une augmentation de l'ASC du bictégravir de 24 %. Cette modification modérée n'est pas considérée comme cliniquement significative et B/F/TAF peut être administré avec ou sans nourriture.

Après la prise orale de B/F/TAF avec ou sans nourriture chez des adultes infectés par le VIH-1, les paramètres pharmacocinétiques moyens (coefficient de variation [CV%]) après administration répétée du bictégravir sont les suivants : C_{max} = 6,15 µg/mL (22,9 %), ASC_{tau} = 102 µg.h/mL

(26,9 %) et la concentration résiduelle $C_{rés}$ = 2,61 µg/mL (35,2 %).

L'emtricitabine est rapidement et largement absorbée après administration orale, avec des concentrations plasmatiques maximales atteintes en 1,5 à 2 heures après la prise de B/F/TAF. La biodisponibilité absolue moyenne de l'emtricitabine sous forme de gélules de 200 mg était de 93 %. L'exposition systémique à l'emtricitabine n'a pas été modifiée lorsque l'emtricitabine a été administrée avec de la nourriture et B/F/TAF peut être administré avec ou sans nourriture.

Après la prise orale de B/F/TAF avec ou sans nourriture chez des adultes infectés par le VIH-1, les paramètres pharmacocinétiques moyens (CV%) après administration répétée de l'emtricitabine sont les suivants : C_{max} = 2,13 µg/mL (34,7 %), ASC_{tau} = 12,3 µg.h/mL (29,2 %) et $C_{rés}$ = 0,096 µg/mL (37,4 %).

Le ténofovir alafénamide est rapidement absorbé après administration orale, avec des concentrations plasmatiques maximales atteintes en 0,5 à 2,0 heures après la prise de B/F/TAF. Par rapport à son administration à jeun, l'administration du ténofovir alafénamide avec un repas modérément riche en graisses (~600 kcal, 27 % de lipides) et un repas riche en graisses (~800 kcal, 50 % de lipides) a entraîné une augmentation de l'ASC_{last} de 48 % et de 63 %, respectivement. Ces modifications modérées ne sont pas considérées comme cliniquement significatives et B/F/TAF peut être administré avec ou sans nourriture.

Après la prise orale de B/F/TAF avec ou sans nourriture chez des adultes patients infectés par le VIH-1, les paramètres pharmacocinétiques moyens (CV%) après administration répétée du ténofovir alafénamide sont les suivants : C_{max} = 0,121 µg/mL (15,4 %) et ASC_{tau} = 0,142 µg.h/mL (17,3 %).

Distribution

La liaison *in vitro* du bictégravir aux protéines plasmatiques humaines a été supérieure à 99 % (fraction libre ~0,25 %). Le rapport *in vitro* entre les concentrations sanguines et plasmatiques humaines du médicament était de 0,64.

La liaison *in vitro* de l'emtricitabine aux protéines plasmatiques humaines a été inférieure à 4 % et est indépendante de la concentration sur l'intervalle 0,02 à 200 µg/mL. À la concentration plasmatique maximale, le rapport moyen entre les concentrations sanguine et plasmatique de l'emtricitabine était ~1,0 et le rapport moyen entre les concentrations séminale et plasmatique de l'emtricitabine était ~4,0.

La liaison *in vitro* du ténofovir aux protéines plasmatiques humaines est inférieure à 0,7 % et est indépendante de la concentration sur l'intervalle 0,01 - 25 µg/mL. La liaison *ex-vivo* du ténofovir alafénamide aux protéines plasmatiques humaines dans les échantillons recueillis au cours des études cliniques a été d'environ 80 %.

Biotransformation

Le métabolisme hépatique est la voie d'élimination majeure pour le bictégravir chez l'homme. Les études de phénotypage *in vitro* ont montré que le bictégravir est principalement métabolisé par le CYP3A et l'UGT1A1. Après l'administration orale d'une dose unique de [^{14}C]-bictégravir, ~60 % de la dose était retrouvée dans les fèces, sous forme inchangée, d'un conjugué desfluoro-hydroxy-BIC-cystéine et d'autres métabolites oxydatifs mineurs. Trente-cinq pour cent de la dose a été retrouvée dans les urines et comportait principalement du glucuronide de bictégravir et d'autres métabolites oxydatifs mineurs et leurs conjugués de phase II. La clairance rénale de la forme inchangée était minime.

Après administration de [^{14}C]-emtricitabine, la dose d'emtricitabine a été totalement retrouvée dans les urines (~86 %) et les fèces (~14 %). Treize pour cent de la dose a été retrouvée dans les urines sous forme de trois métabolites putatifs. La biotransformation de l'emtricitabine comporte l'oxydation de la fonction thiol avec formation de 3'-sulfoxyde diastéréomères (environ 9 % de la dose) et la conjugaison avec l'acide glucuronique pour former le 2'-O-glucuronide (environ 4 % de la dose). Aucun autre métabolite n'a pu être identifié.

Le métabolisme est une voie d'élimination majeure pour le ténofovir alafénamide chez l'homme, représentant > 80 % d'une dose orale. Les études *in vitro* ont montré que le ténofovir alafénamide est métabolisé en ténofovir (métabolite majeur) par la cathepsine A dans les CMSP (y compris les lymphocytes et les autres cellules ciblées par le VIH) et les macrophages, et par la carboxylestérase-1 dans les hépatocytes. *In vivo*, le ténofovir alafénamide est hydrolysé au sein des cellules pour former le ténofovir (métabolite majeur), lequel est phosphorylé pour former le métabolite actif, le ténofovir diphosphate. Par comparaison avec une dose orale de 245 mg de ténofovir disoproxil, les études cliniques menées chez l'homme ont montré qu'une dose orale de 25 mg de ténofovir alafénamide, aboutit à des concentrations de ténofovir diphosphate plus de 4 fois supérieures dans les CMSP et à des concentrations de ténofovir plus de 90 % inférieures dans le plasma.

Élimination

Le bictégravir est principalement éliminé par le métabolisme hépatique. L'excrétion rénale du bictégravir intact est une voie mineure (~1 % de la dose). La demi-vie d'élimination plasmatique du bictégravir est de 17,3 heures.

L'emtricitabine est principalement excrétée par les reins, à la fois par filtration glomérulaire et par sécrétion tubulaire active. La demi-vie d'élimination plasmatique de l'emtricitabine est d'environ 10 heures.

Le ténofovir alafénamide est éliminé après métabolisation en ténofovir. La demi-vie plasmatique médiane du ténofovir alafénamide et du ténofovir est respectivement de 0,51 et 32,37 heure(s). Le ténofovir est éliminé par les reins à la fois par filtration glomérulaire et par sécrétion tubulaire active. L'excrétion rénale du ténofovir alafénamide intact est une voie mineure, moins de 1 % de la dose étant éliminée dans les urines.

Linéarité

La pharmacocinétique du bictégravir après administration répétée est proportionnelle à la dose pour des doses allant de 25 à 100 mg. La pharmacocinétique de l'emtricitabine après administration répétée est proportionnelle à la dose pour des doses allant de 25 à 200 mg. Les expositions au ténofovir alafénamide sont proportionnelles à la dose pour des doses allant de 8 à 125 mg.

Autres populations particulières

Insuffisance hépatique
Aucune modification cliniquement pertinente de la pharmacocinétique du bictégravir n'a été observée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée. La pharmacocinétique de l'emtricitabine n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique ; cependant, comme l'emtricitabine n'est pas métabolisée par les enzymes hépatiques de manière significative, l'impact de l'insuffisance hépatique devrait être limité. Aucune modification cliniquement pertinente de la pharmacocinétique du ténofovir alafénamide ou de son métabolite, le ténofovir, n'a été observée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère.

Insuffisance rénale :

Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine estimée ≥ 15 et < 30 mL/minute)
Aucune différence cliniquement pertinente concernant la pharmacocinétique du bictégravir, du ténofovir alafénamide ou du ténofovir n'a été observée entre les patients sains et les patients présentant une insuffisance rénale (ClCr estimée ≥ 15 mL/min et < 30 mL/min) dans les études de phase I. Dans une autre étude de phase I portant sur l'emtricitabine en monothérapie, l'exposition systémique moyenne à l'emtricitabine a été plus importante chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 mL/min) (33,7 µg.h/mL) que chez les patients présentant une fonction rénale normale (11,8 µg.h/mL). La sécurité de Biktarvy n'a pas été établie chez les patients présentant une clairance de la créatinine estimée ≥ 15 mL/min et < 30 mL/min.

Insuffisance rénale terminale (clairance de la créatinine estimée < 15 mL/minute)
Les expositions à l'emtricitabine et au tenofovir chez 12 patients présentant une insuffisance rénale terminale (ClCr estimée < 15 mL/min) sous hémodialyse chronique ayant reçu l'emtricitabine + ténofovir alafénamide en association avec l'elvitégravir + cobicistat sous forme d'association à dose fixe en comprimé dans le cadre de l'étude GS-US-292-1825 ont été significativement plus élevées que chez les patients présentant une fonction rénale normale. Aucune différence cliniquement pertinente concernant la pharmacocinétique du ténofovir alafénamide n'a été observée chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale sous hémodialyse chronique par rapport à ceux présentant une fonction rénale normale. Dans la phase d'extension de l'étude GS-US-292-1825, il a été observé que le $C_{rés}$ du bictegravir était plus faible chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale ayant reçu Biktarvy par rapport aux patients présentant une fonction rénale normale, mais il a été estimé que cette différence n'était pas cliniquement pertinente. Aucun effet indésirable supplémentaire n'a été identifié chez les patients présent une insuffisance rénale terminale sous hémodialyse chronique dans cette étude (voir rubrique 4.8).

Il n'existe aucune donnée concernant la pharmacocinétique du bictégravir ou du ténofovir alafénamide chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale (ClCr estimée < 15 mL/min) qui ne sont pas sous hémodialyse chronique. La sécurité de Biktarvy n'a pas été établie chez ces patients.

Âge, sexe et origine ethnique
La pharmacocinétique du bictégravir, de l'emtricitabine et du ténofovir n'a pas été complètement évaluée chez les personnes âgées (≥ 65 ans). D'après les analyses de population reposant sur des données pharmacocinétiques combinées obtenues lors d'études menées chez des adultes, aucune différence cliniquement pertinente liée à l'âge, au sexe ou à l'origine ethnique concernant les expositions au bictégravir, à l'emtricitabine ou au ténofovir alafénamide n'a été identifiée.

Population pédiatrique
Dans l'étude GS-US-380-1474, la C_{max} moyenne du bictégravir et les expositions à l'emtricitabine et au ténofovir alafénamide (ASC et/ou C_{max}), obtenues chez 50 enfants âgés de 6 à < 12 ans (≥ 25 kg) ayant reçu une dose de 50 mg/200 mg/25 mg de B/F/TAF et chez 22 enfants âgés ≥ 2 ans (≥ 14 à < 25 kg) ayant reçu une dose de 30 mg/120 mg/15 mg de B/F/TAF, ont été dans l'ensemble supérieures aux expositions chez les adultes. Les expositions au bictégravir, à l'emtricitabine, au ténofovir alafénamide et au ténofovir chez les enfants, les adolescents et les adultes sont présentées dans le tableau 5.

Tableau 5 : Expositions au bictégravir, à l'emtricitabine, au ténofovir alafénamide et au ténofovir chez les enfants, les adolescents et les adultes

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

BIC = bictégravir ; FTC = emtricitabine ; TAF = fumarate de ténofovir alafénamide ; TFV = ténofovir
NA = non applicable ; %CV = coefficient de variation en pourcentage
Les données sont exprimées en moyenne (%CV).
a Données PK intensives issues de l'étude GS-US-380-1474
b Données PK intensives issues des études GS-US-380-1489, GS-US-380-1490, GS-US-380-1844 et GS-US-380-1878 pour les expositions PK aux BIC, FTC et TAF et données PK de population issues des études GS-US-292-0104 et GS-US-292-0111 pour les expositions PK au TFV
c n = 11
d n = 24
e n = 22
f n = 23
g n = 75
h n = 74
i n = 841

Grossesse
Les expositions plasmatiques au bictégravir, à l'emtricitabine et au ténofovir alafénamide étaient plus faibles pendant la grossesse que pendant le post-partum, tandis que les expositions pendant le post-partum étaient généralement plus élevées que chez les femmes adultes non enceintes (Tableau 6). Les expositions étaient généralement similaires entre le deuxième et le troisième trimestre de la grossesse ; ainsi qu'entre les

semaines 6 et 12 du post-partum. Sur la base des relations exposition-réponse pour le bictégravir, l'emtricitabine et le ténofovir alafénamide, les modifications de l'exposition pendant la grossesse ne sont pas considérées comme cliniquement pertinentes. Cependant, des adaptations posologiques des médicaments oraux ou des compléments contenant des cations polyvalents administrés conjointement sont recommandées chez les patientes enceintes (voir rubrique 4.5).

Tableau 6 : Paramètres PK à l'état d'équilibre du bictégravir, de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide chez des femmes adultes enceintes infectées par le VIH et virologiquement contrôlées, au cours du troisième trimestre et de la semaine 12 après l'accouchement, comparés aux données historiques chez des femmes adultes non enceintes infectées par le VIH-1.

Paramètre Moyenne (%CV)	Troisième trimestre (N = 30)	Semaine 12 post-partum (N = 32)	Femmes adultes non enceintes infectées par le VIH-1
Bictégravir			
C_{max} (µg par mL)	5,37 (25,9)	11,0 (24,9)	6,15 (22,9)[b]
ASC_{tau} (µg.h par mL)	60,2 (29,1)	148 (28,5)	102 (26,9)[b]
ASC_{tau} non liée[a] (µg.h par mL)	0,219 (33,9)	0,374 (32,2)	ND
Crés (µg par mL)	1,07 (41,7)	3,64 (34,1)	2,61 (35,2)[b]
Emtricitabine			
C_{max} (µg par mL)	2,59 (26,5)	3,36 (26,9)	2,13 (34,7)[c]
ASC_{tau} (µg.h par mL)	10,4 (20,3)	15,3 (21,9)	12,3 (29,2)[c]
Crés (µg par mL)	0,05 (27,2)	0,08 (33,7)	0,096 (37,4)[c]
Ténofovir alafénamide			
C_{max} (µg par mL)	0,27 (42,1)	0,49 (52,5)	0,121 (15,4)[d]
ASC_{tau} (µg.h par mL)	0,21 (45,0)	0,30 (31,8)	0,142 (17,3)[d]
ASC_{tau} non liée[a] (µg.h par mL)	0,016 (28,4)	0,017 (23,4)	ND

CV = coefficient de variation ; ND = non disponible
a Calculé en corrigeant les estimations individuelles de l'ASC_{tau} par le % de fraction non liée.
b D'après l'analyse PK de population des études 1489, 1490, 1844 et 1878 ; N = 1 193.
c D'après l'analyse PK intensive des études 1489, 1490, 1844 et 1878 ; N = 77.
d D'après l'analyse PK de population des études 1489 et 1490 ; N = 486.

5.3 Données de sécurité préclinique

Le bictégravir n'a montré aucun potentiel mutagène ou clastogène dans les études de génotoxicité conventionnelles.
Le bictégravir n'était pas cancérogène dans une étude de 6 mois menée chez la souris transgénique rasH2 (à des doses allant jusqu'à 100 mg/kg/jour chez les mâles et 300 mg/kg/jour chez les femelles, ce qui a entraîné des expositions correspondant à environ 15 et 23 fois, chez les mâles et femelles respectivement, l'exposition obtenue chez l'homme à la dose recommandée) ni dans une étude de 2 ans menée chez le rat (à des doses allant jusqu'à 300 mg/kg/jour), qui a entraîné des expositions à environ 31 fois l'exposition obtenue chez l'homme.

Les études du bictégravir menées chez le singe ont révélé que le foie était le principal organe cible de la toxicité. Une toxicité hépatobiliaire a été décrite dans une étude de 39 semaines à une dose de 1 000 mg/kg/jour, ce qui a entraîné des expositions correspondant à environ 16 fois l'exposition obtenue chez l'homme à la dose recommandée, et a été en partie réversible après une période de récupération de 4 semaines.

Les études du bictégravir chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ni d'effets sur la fonction reproductive. Aucun effet toxicologique significatif sur les critères d'évaluation du développement n'a été observé chez la progéniture des rates et lapines traitées par bictégravir pendant la gestation.

Pour l'emtricitabine, les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et des fonctions de reproduction et de développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. L'emtricitabine a montré un potentiel cancérogénèse faible chez la souris et le rat.

Les études non cliniques effectuées avec le ténofovir alafénamide chez le rat et le chien ont révélé que les os et les reins étaient les principaux organes cibles de la toxicité. La toxicité osseuse a été observée sous la forme d'une réduction de la densité minérale osseuse chez le rat et le chien à des niveaux d'exposition au ténofovir au moins 43 fois supérieurs à ceux attendus après l'administration de B/F/TAF. Une infiltration minime des histiocytes a été observée au niveau des yeux chez le chien à des niveaux d'exposition au ténofovir alafénamide et au ténofovir environ 14 et 43 fois supérieurs, respectivement, à ceux attendus après l'administration de B/F/TAF.

Le ténofovir alafénamide n'a montré aucun potentiel mutagène ou clastogène dans les études de génotoxicité conventionnelles.

Étant donné que l'exposition au ténofovir chez le rat et la souris est plus faible après l'administration de ténofovir alafénamide par comparaison avec le ténofovir disoproxil, les études de cancérogénèse et une étude péri- et postnatale chez le rat ont été réalisées uniquement avec le ténofovir disoproxil. Les études conventionnelles de cancérogénèse et des fonctions de reproduction et de développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Des études de toxicité sur la reproduction chez le rat et le lapin n'ont montré aucun effet sur les indices d'accouplement ou de fertilité, ni sur les paramètres relatifs à la gestation et au fœtus. Toutefois, le ténofovir disoproxil a réduit l'indice de viabilité et le poids des animaux à la naissance dans les études de toxicité péri- et postnatales à des doses toxiques pour la mère.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau
Cellulose microcristalline (E460)
Croscarmellose sodique (E468)
Stéarate de magnésium (E470b)

Pelliculage
Alcool polyvinylique (E203)
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol (E1521)
Talc (E553b)
Oxyde de fer rouge (E172)
Oxyde de fer noir (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Flacon
À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité. Conserver le flacon soigneusement fermé. Ne pas utiliser si le joint d'étanchéité du flacon est brisé ou manquant.

Plaquette
À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité. Ne pas utiliser si le film recouvrant la plaquette est brisé ou percé.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les conditionnements suivants sont disponibles :

Flacon
Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg comprimés et 50 mg/200 mg/25 mg comprimés en flacon en polyéthylène haute densité (PEHD) blanc, avec bouchon de sécurité enfant à vis en polypropylène, recouvert d'un revêtement en aluminium activé par induction contenant 30 comprimés pelliculés. Chaque flacon contient un déshydratant de gel de silice et un tampon de polyester.

- Boîte contenant 1 flacon de 30 comprimés pelliculés
- Boîte contenant 90 (3 flacons de 30) comprimés pelliculés.

Plaquette
Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg en plaquettes constituées d'un film de polychlorure de vinyle/polyéthylène/ polychlorotrifluoroéthylène (PVC/PE/PCTFE) scellé à un matériau d'operculage en aluminium, dotées d'un déshydratant à tamis moléculaire au sein de chaque cavité de plaquette.

- Boîte contenant 30 comprimés pelliculés (4 x plaquettes thermoformées contenant 7 comprimés pelliculés et 1 x plaquette thermoformée contenant 2 comprimés pelliculés)
- Boîte contenant 90 (3 boîtes de 30 en plaquettes) comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlande

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 21 juin 2018

Date du dernier renouvellement : 10 janvier 2023

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

12/2025

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu/.