

# MENTIONS LÉGALES



**BIKTARVY®**  
bictégravir 50mg/emtricitabine 200mg/  
tenofovir alafénamide 25mg tablets

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** : Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg comprimés pelliculés. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** : Chaque comprimé pelliculé contient du bictégravir sodique correspondant à 50 mg de bictégravir, 200 mg d'emtricitabine et du fumarate de tenofovir alafénamide correspondant à 25 mg de tenofovir alafénamide. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** : Comprimé pelliculé (comprimé). 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 x 8 mm. **4. INFORMATIONS CLINIQUES** : **4.1 Indications thérapeutiques** : Biktarvy est indiqué pour le traitement des adultes infectés par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) sans preuve actuelle ou antérieure de résistance à la classe des inhibiteurs de l'intégrase, à l'emtricitabine ou au tenofovir (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** : Un comprimé 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. **Personnes âgées** : Il existe des données limitées concernant l'utilisation de Biktarvy chez les patients âgés de 65 ans et plus. Aucune adaptation de la dose de Biktarvy n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubriques 5.1 et 5.2). **Insuffisance rénale** : Aucune adaptation de la dose de Biktarvy n'est nécessaire chez les patients présentant une clairance de la créatinine (Cl<sub>Cr</sub>) estimée ≥ 30 ml/min. L'initiation du traitement par Biktarvy n'est pas recommandée chez les patients présentant une Cl<sub>Cr</sub> estimée inférieure à 30 ml/min, car les données disponibles concernant l'utilisation de Biktarvy chez cette population sont limitées (voir rubrique 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). **Population pédiatrique** : La sécurité et l'efficacité de Biktarvy chez les enfants âgés de moins de 18 ans 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 la rubrique 5.2). Le comprimé pelliculé ne doit pas être croqué, écrasé ou coupé. **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 la rubrique 4.5). **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi** : Bien qu'il ait été démontré que l'efficacité virologique d'un traitement antirétroviral réduise substantiellement le risque de transmission du VIH par voie sexuelle, un risque de transmission ne peut être exclu. Des précautions doivent être prises conformément aux recommandations nationales afin de prévenir toute transmission. **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 et 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 tenofovir 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. Si pour les augmentations des taux de lipides, il est bien établi dans certains cas qu'il existe un effet du traitement, aucun lien n'est clairement établi entre une prise de poids et un quelconque traitement antirétroviral. 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. **Syndrôme 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) 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 élevée), 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** : Un risque potentiel de néphrotoxicité résultant de l'exposition chronique à de faibles doses de tenofovir dans le cadre du traitement par le tenofovir alafénamide ne peut être exclu (voir rubrique 5.3). **Co-administration d'autres médicaments** : Biktarvy ne doit pas être co-administré à jeun simultanément avec des antiacides contenant du magnésium/de l'aluminium ou des compléments à base de fer. Biktarvy doit être administré au moins 2 heures avant, ou avec de la nourriture 2 heures après les antiacides 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 ou être pris conjointement avec de la nourriture (voir rubrique 4.5). La co-administration de Biktarvy avec certains médicaments n'est pas recommandée : atazanavir, bocoprevir, carbamazépine, ciclosporine (voie IV ou orale), oxcarbazépine, phénobarbital, phénytoïne, rifabutine, rifampicine ou sucralose. Biktarvy ne doit pas être co-administré avec d'autres médicaments antirétroviraux. **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 tenofovir alafénamide, du tenofovir 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 de 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 (MATE1) in vitro. La co-administration de Biktarvy avec la metformine, substrat de l'OCT2 et du MATE1, n'a pas entraîné d'augmentation clinique 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. **Tenofovir alafénamide** : Le tenofovir 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 tenofovir alafénamide. Avec les médicaments ayant un effet inducteur sur l'activité de la P-gp (p. ex. rifabutine, carbamazépine, phénobarbital), une réduction de l'absorption du tenofovir alafénamide et donc une diminution de la concentration plasmatique en tenofovir 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 tenofovir alafénamide. *In vivo*, le tenofovir 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 <sub>max</sub> , la C <sub>min</sub>	Recommandation concernant la co-administration avec Biktarvy
<b>PRODUITS À BASE DE PLANTES</b>		
Millepertuis ( <i>Hypericum perforatum</i> )  (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 tenofovir alafénamide.	La co-administration avec le millepertuis est contre-indiquée, en raison de l'effet du millepertuis sur le composant bictégravir de Biktarvy.

Médicament par classes thérapeutiques/ Mécanismes d'interaction possibles	Effets sur la concentration des médicaments. Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C <sub>max</sub> , la C <sub>min</sub>	Recommandation concernant la co-administration avec Biktarvy
<b>ANTI-INFECTIEUX</b>		
<b>Antimycobactériens</b>		
Rifampicine (600 mg une fois par jour), bictégravir <sup>1</sup>  (Induction du CYP3A, de l'UGT1A1 et de la P-gp)	Bictégravir : ASC : ↓ 75 % C <sub>max</sub> : ↓ 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 <sup>1</sup>  (Induction du CYP3A et de la P-gp)	Bictégravir : ASC : ↓ 38 % C <sub>min</sub> : ↓ 56 % C <sub>max</sub> : ↓ 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 P-gp)	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.
<b>Agents antiviraux contre le VIH-1</b>		
Atazanavir (300 mg une fois par jour), cobicistat (150 mg une fois par jour), bictégravir <sup>1</sup> (Inhibition du CYP3A, de l'UGT1A1 et de la P-gp/BCRP)	Bictégravir : ASC : ↑ 306 % C <sub>max</sub> : ↔	La co-administration n'est pas recommandée.
Atazanavir (400 mg une fois par jour), bictégravir <sup>1</sup> (Inhibition du CYP3A et de l'UGT1A1)	Bictégravir : ASC : ↑ 315 % C <sub>max</sub> : ↔	
<b>Agents antiviraux contre le virus de l'hépatite C</b>		
Bocéprévir	Interaction avec l'un ou l'autre des composants de Biktarvy non étudiée. D'après les données <i>in vitro</i> , la co-administration avec le bocéprévir est susceptible d'altérer l'activation intracellulaire et l'efficacité antivirale clinique du ténofovir alafénamide.	La co-administration n'est pas recommandée.
Lédipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg une fois par jour), bictégravir/emtricitabine/ténofovir alafénamide <sup>2</sup>	Bictégravir : ASC : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Emtricitabine : ASC : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Ténofovir alafénamide : ASC : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Lédipasvir : ASC : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Sofosbuvir : ASC : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Métabolite du sofosbuvir GS-331007 : ASC : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Aucune adaptation de la posologie n'est requise en cas de co-administration.

Médicament par classes thérapeutiques/ Mécanismes d'interaction possibles	Effets sur la concentration des médicaments. Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C <sub>max</sub> , la C <sub>min</sub>	Recommandation concernant la co-administration avec Biktarvy
Sofosbuvir/velpatasvir/voixilaprévir (400/100/100+100 mg <sup>3</sup> une fois par jour), bictégravir/emtricitabine/ténofovir alafénamide (Inhibition de la P-gp/BCRP)	Bictégravir : ASC : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Emtricitabine : ASC : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Ténofovir alafénamide : ASC : ↑ 57% C <sub>max</sub> : ↑ 28%  Sofosbuvir : ASC : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Métabolite du sofosbuvir GS-331007 : ASC : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Velpatasvir : ASC : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Voixilaprévir : ASC : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Aucune adaptation de la posologie n'est requise en cas de co-administration.
<b>Antifongiques</b>		
Voriconazole (300 mg deux fois par jour), bictégravir <sup>1</sup>  (Inhibition du CYP3A)	Bictégravir : ASC : ↑ 61 % C <sub>max</sub> : ↔	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.	
<b>Macrolides</b>		
Azithromycine Clarithromycine  (Inhibition de la P-gp)	Non étudiés. 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 agents sur le composant bictégravir de Biktarvy.
<b>ANTICONVULSIVANTS</b>		
Carbamazépine (allant de 100 mg à 300 mg deux fois par jour), emtricitabine/ténofovir alafénamide <sup>4</sup>  (Induction du CYP3A, de l'UGT1A1 et de la P-gp)	Ténofovir alafénamide : ASC : ↓ 54 % C <sub>max</sub> : ↓ 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.

Médicament par classes thérapeutiques/ Mécanismes d'interaction possibles	Effets sur la concentration des médicaments. Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C <sub>max</sub> , la C <sub>min</sub>	Recommandation concernant la co-administration avec Biktarvy
<b>ANTIACIDES, COMPLÉMENTS ET MÉDICAMENTS TAMPONS</b>		
Suspension antiacide contenant du magnésium/de l'aluminium (dose unique de 20 ml <sup>1</sup> ), bictégravir  (Chélation avec des cations polyvalents)	Bictégravir (administration de la suspension antiacide 2 heures avant, à jeun) : ASC : ↓ 52 % C <sub>max</sub> : ↓ 58 %  Bictégravir (administration de la suspension antiacide 2 heures après, à jeun) : ASC : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Bictégravir (administration simultanée, à jeun) : ASC : ↓ 79 % C <sub>max</sub> : ↓ 80 %  Bictégravir (administration simultanée avec de la nourriture) : ASC : ↓ 47 % C <sub>max</sub> : ↓ 49 %	Biktarvy ne doit pas être pris simultanément avec des suppléments 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 contenant du magnésium et/ou de l'aluminium.
Fumarate ferreux (dose unique de 324 mg), bictégravir (Chélation avec des cations polyvalents)	Bictégravir (administration simultanée, à jeun) : ASC : ↓ 63 % C <sub>max</sub> : ↓ 71 %  Bictégravir (administration simultanée avec de la nourriture) : ASC : ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 25 %	Biktarvy doit être administré au moins 2 heures avant les compléments à base de fer, ou pris conjointement avec de la nourriture.
Carbonate de calcium (dose unique de 1 200 mg), bictégravir  (Chélation avec des cations polyvalents)	Bictégravir (administration simultanée, à jeun) : ASC : ↓ 33 % C <sub>max</sub> : ↓ 42 %  Bictégravir (administration simultanée avec de la nourriture) : ASC : ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Biktarvy et les suppléments contenant du calcium peuvent être pris conjointement, avec ou sans nourriture.
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.
<b>ANTIDÉPRESSEURS</b>		
Sertraline (dose unique de 50 mg), ténofovir alafénamide <sup>5</sup>	Ténofovir alafénamide : ASC : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Sertraline : ASC : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Aucune interaction n'est attendue avec le bictégravir et l'emtricitabine	Aucune adaptation de la posologie n'est requise en cas de co-administration.
<b>IMMUNOSUPPRESSEURS</b>		
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.
<b>OPIOÏDES</b>		
Méthadone	Non étudiés. (L'inhibition de CYP1A2, 2B6, 2D6 par un métabolite du bictégravir ne peut pas être exclue).	La prudence est recommandée.

Médicament par classes thérapeutiques/ Mécanismes d'interaction possibles	Effets sur la concentration des médicaments. Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C <sub>max</sub> , la C <sub>min</sub>	Recommandation concernant la co-administration avec Biktarvy
<b>ANTIDIABÉTIQUES ORAUX</b>		
Metformine (500 mg deux fois par jour), bictégravir/emtricitabine/ ténofovir alafénamide (Inhibition de l'OCT2/du MATE1)	Metformine : ASC : ↑ 39 % C <sub>min</sub> : ↑ 36 % C <sub>max</sub> : ↔	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.
<b>CONTRACEPTIFS ORAUX</b>		
Norgestimate (0,180/0,215/0,250 mg une fois par jour)/ éthinyloestradiol (0,025 mg une fois par jour), bictégravir <sup>1</sup>	Norelgestromine : ASC : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔	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), éthinyloestradiol (0,025 mg une fois par jour), emtricitabine/ténofovir alafénamide <sup>4</sup>	Norgestrel : ASC : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Éthinyloestradiol : ASC : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔	
<b>SÉDATIFS/HYPNOTIQUES</b>		
Midazolam (2 mg, sirop, dose unique), bictégravir/emtricitabine/ ténofovir alafénamide	Midazolam : ASC : ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Aucune adaptation de la posologie n'est requise en cas de co-administration.

<sup>1</sup> Cette étude a été menée avec une dose unique de bictégravir 75 mg

<sup>2</sup> Cette étude a été menée avec bictégravir/emtricitabine/ténofovir alafénamide 75/200/25 mg une fois par jour

<sup>3</sup> Étude menée avec un supplément de 100 mg de voxilaprévir pour atteindre les expositions au voxilaprévir attendues chez les patients infectés par le VHC

<sup>4</sup> Cette étude a été menée avec l'association emtricitabine/ténofovir alafénamide 200/25 mg une fois par jour

<sup>5</sup> 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

<sup>6</sup> 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 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, naloxone, norbuprénorphine, oméprazole ou rosuvastatine. **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement** : Grossesse : Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées (moins de 300 grossesses) sur l'utilisation du bictégravir ou du ténofovir alafénamide chez la femme enceinte. Un grand nombre de données chez la femme enceinte (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. 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). Biktarvy ne doit être utilisé lors de la grossesse que si les bénéfices potentiels du traitement sont supérieurs aux risques potentiels pour le fœtus. Allaitement : On ne sait pas si le bictégravir ou le ténofovir alafénamide sont excrétés dans le lait maternel. L'emtricitabine est excrétée dans le lait maternel. 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. Les études effectuées chez l'animal ont montré que le ténofovir est excrété dans le lait. Il n'existe pas de données suffisantes sur les effets de chacun des composants de Biktarvy chez les nouveau-nés/nourissons, 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 infectées par le VIH d'allaiter leur enfant, quelles que soient les circonstances. **Fertilité** : Aucune donnée relative à l'effet de Biktarvy sur la fertilité chez l'être humain n'est actuellement 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** : 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** : 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. Dans les études cliniques menées chez des patients naïfs de traitement recevant Biktarvy pendant 48 semaines, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient des céphalées (5 %), des diarrhées (5 %) et des nausées (4 %).

### Tableau récapitulatif des effets indésirables :

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 : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) et peu fréquent ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ).

Tableau 2 : liste récapitulative des effets indésirables<sup>1</sup>

Fréquence	Effet indésirable
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	
Peu fréquent :	anémie <sup>2</sup>
<b>Affections psychiatriques</b>	
Fréquent :	dépression, rêves anormaux
Peu fréquent :	comportement suicidaire, anxiété, troubles du sommeil
<b>Affections du système nerveux</b>	
Fréquent :	céphalées, sensations vertigineuses
<b>Affections gastro-intestinales</b>	
Fréquent :	diarrhées, nausées
Peu fréquent :	vomissements, douleurs abdominales, dyspepsie, flatulences
<b>Affections hépatobiliaires</b>	
Peu fréquent :	hyperbilirubinémie
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	
Peu fréquent :	angioedème <sup>2,3</sup> , rash, prurit
<b>Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif</b>	
Peu fréquent :	arthralgies <sup>3</sup>
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	
Fréquent :	fatigue

<sup>1</sup> À l'exception de l'angioedème et de l'anémie (voir note de bas de page 2), tous les effets indésirables ont été identifiés dans des études cliniques menées avec des produits contenant emtricitabine+ténofovir alafénamide. Les fréquences émanent des études cliniques de phase 3 menées avec Biktarvy chez des patients naïfs de traitement pendant 48 semaines (GS-US-380-1489 et GS-US-380-1490).

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> Cet effet indésirable a été identifié dans le cadre de la pharmacovigilance depuis la commercialisation de l'emtricitabine, mais n'a pas été observé avec l'emtricitabine lors des études cliniques randomisées menées chez des adultes, ou lors des études cliniques menées chez des patients pédiatriques infectés par le VIH. La catégorie de fréquence « peu fréquent » a été estimée d'après un calcul statistique basé sur le nombre total de patients exposés à l'emtricitabine lors de ces études cliniques (n = 1 563).

**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). *Syndrôme 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) 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 48. Dans les études GS-US-380-1489 et GS-US-380-1490, la créatinine sérique médiane (Q1, Q3) a augmenté respectivement de 0,10 (0,03 ; 0,17) mg/dl, 0,11 (0,03 ; 0,18) mg/dl et 0,11 (0,04 ; 0,19) mg/dl entre l'initiation et la semaine 48 dans les groupes Biktarvy, abacavir/dolutégravir/lamivudine et dolutégravir+emtricitabine/ténofovir alafénamide. Dans les études cliniques menées avec Biktarvy, aucun arrêt de traitement dû à des événements indésirables rénaux n'a été observé jusqu'à la semaine 48. *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 12 % des patients naïfs de traitement auxquels Biktarvy a été administré jusqu'à la semaine 48. Les augmentations étaient principalement de grade 1 (9 %) et de grade 2 (3 %) (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. Dans les études cliniques menées avec Biktarvy, aucun arrêt de traitement dû à des événements indésirables hépatiques n'a été observé jusqu'à la semaine 48. *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). *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 :

**France :** Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)  
**Belgique :** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance - EUROSTATION II - Place Victor Horta, 40/ 40 - B-1060 Bruxelles - Site internet: [www.afmps.be](http://www.afmps.be) - e-mail: [adversedrugreactions@ragg.afmps.be](mailto:adversedrugreactions@ragg.afmps.be)  
**Luxembourg :** Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments - Villa Louvigny - Allée Marconi - L-2120 Luxembourg - Site internet: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>

**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 (NtTI) et un précurseur phosphoramidate 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 plasmatisque accrue et de son activation intracellulaire via hydrolyse par la cathepsine A, le ténofovir alafénamide est plus efficace que le fumarate de 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 fumarate de 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 de 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<sub>50</sub>) pour le bictégravir étaient comprises entre < 0,05 et 6,6 nM. La CE<sub>95</sub> du bictégravir ajustée sur les protéines était de 361 nM (0,162 microgrammes/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<sub>50</sub> comprises entre < 0,05 et 1,71 nM) et une activité contre le VIH-2 (CE<sub>50</sub> = 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<sub>50</sub> 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<sub>50</sub> comprises entre 0,007 et 0,075 µM) et a montré une activité spécifique contre le VIH-2 (valeurs de CE<sub>50</sub> 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<sub>50</sub> 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 et O), y compris les sous-types A, B, C, D, E, F et G (valeurs de CE<sub>50</sub> comprises entre 0,10 et 12,0 nM) et a présenté une activité spécifique contre le VIH-2 (valeurs de CE<sub>50</sub> 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. Chez les patients naïfs de traitement (études GS-US-380-1489 et GS-US-380-1490) et les patients virologiquement contrôlés (études GS-US-380-1844 et GS-US-380-1878), aucun patient recevant Biktarvy 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 d'analyse de la résistance (n = 13 avec taux d'ARN du VIH-1  $\geq 200$  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). Au moment de l'inclusion dans l'étude, six patients naïfs de traitement et un patient virologiquement contrôlé recevant Biktarvy présentaient des mutations associées à une résistance aux INI préexistantes (6 patients présentant T97A et un patient naïf de traitement présentant Q148H + G140S) ; tous ont obtenu un taux d'ARN du VIH-1  $< 50$  copies/ml à la semaine 48. **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  $\leq 2,5$  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/K/R dans l'intégrase. Parmi ceux-ci, 9 isolats sur 14 portaient des mutations additionnelles de L74M, T97A ou E138A/K. En outre, 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 NNRTI, de 3 clones mutants du VIH-1 résistant aux INTI et de 4 clones mutants du VIH-1 résistant aux 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 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). 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 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 ; 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<sub>10</sub> copies/ml (intervalle : 1,3 - 6,6). Le taux moyen de CD4+ à l'inclusion était de 460 cellules/mm<sup>3</sup> (intervalle : 0 - 1 636) et 11 % présentaient des taux de CD4+ inférieurs à 200 cellules/mm<sup>3</sup>. 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'à la semaine 48 sont présentés dans le tableau 3.

**Tableau 3 : résultats virologiques combinés des études GS-US-380-1489 et GS-US-380-1490 à la semaine 48 chez des patients naïfs de traitement\***

	B/F/TAF (n = 634) <sup>b</sup>	ABC/DTG/3TC (n = 315) <sup>c</sup>	DTG + F/TAF (n = 325) <sup>d</sup>
<b>Taux d'ARN du VIH-1 &lt; 50 copies/ml</b>	91 %	93 %	93 %
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 %)
<b>Taux d'ARN du VIH-1 ≥ 50 copies/ml<sup>e</sup></b>	3 %	3 %	1 %
<b>Absence de données virologiques dans la fenêtre de la semaine 48</b>	6 %	4 %	6 %
Interruption de la prise du médicament de l'étude en raison de la survenue d'EI ou du décès du patient <sup>f</sup>	< 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 <sup>g</sup>	4 %	3 %	4 %
Données manquantes dans la fenêtre de la semaine, mais patients traités par le médicament de l'étude	2 %	< 1 %	1 %
<b>Proportion (%) de patients avec un taux d'ARN du VIH-1 &lt; 50 copies/ml selon le sous-groupe<sup>h</sup></b>			
Charge virale à l'inclusion > 100 000 copies/ml	92 %	94 %	93 %
> 100 000 copies/ml	87 %	90 %	94 %
Taux de CD4+ à l'inclusion < 200 cellules/mm <sup>3</sup>	90 %	81 %	00 %
≥ 200 cellules/mm <sup>3</sup>	91 %	94 %	92 %
<b>Taux d'ARN du VIH-1 &lt; 20 copies/ml</b>	85 %	87 %	87 %

ABC = abacavir DTG = dolutégravir 3TC = lamivudine F/TAF = emtricitabine/ténofovir alafénamide

<sup>a</sup> La fenêtre de la semaine 48 était comprise entre le jour 295 et le jour 378 (inclus).

<sup>b</sup> Résultats combinés de l'étude GS-US-380-1489 (n = 314) et de l'étude GS-US-380-1490 (n = 320).

<sup>c</sup> Étude GS US 380 1489.

<sup>d</sup> Étude GS US 380 1490.

<sup>e</sup> 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 sans rapport avec un événement indésirable (EI), un décès, une perte ou un manque d'efficacité et qui avaient une charge virale ≥ 50 copies/ml au moment de l'interruption.

<sup>f</sup> 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.

<sup>g</sup> 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.

<sup>h</sup> Les patients avec ≥ 50 copies/mL dans la fenêtre de la semaine 48 incluaient les patients ayant interrompu le traitement prématurément à cause d'une perte ou d'un manque d'efficacité (n = 0), et les patients ayant interrompu le traitement pour des raisons sans rapport avec un EI, un décès, une perte ou un manque d'efficacité (B/F/TAF n = 12 ; ABC/DTG/3TC n = 2 ; DTG+F/TAF n = 3) et qui avaient une charge virale ≥ 50 copies/mL au moment de l'interruption.

B/F/TAF était non inférieur pour atteindre un taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/ml à la semaine 48 comparativement à abacavir/dolutégravir/lamivudine et dolutégravir+emtricitabine/ténofovir alafénamide, respectivement. Les résultats du traitement étaient similaires entre 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 48 était de 207, 229 et 201 cellules/mm<sup>3</sup> dans les groupes combinés B/F/TAF, abacavir/dolutégravir/lamivudine et dolutégravir+emtricitabine/ténofovir alafénamide, respectivement. **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. 17% des patients ont été identifiés comme étant 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<sup>3</sup> (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 le 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. 19% des patients ont été identifiés comme étant hispaniques/latino-américains. Le taux de CD4+ moyen à l'inclusion était de 663 cellules/mm<sup>3</sup> (intervalle : 62 - 2 582). La prévalence des différents sous-types du VIH-1 était comparable entre tous les groupes de traitement, le sous-type B étant prédominant dans tous les 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 de traitement des 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 de l'étude GS-US-380-1844 et GS-US-380-1878 à la semaine 48<sup>a</sup>**

	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 à base d'ATV ou de DRV (n = 287)
<b>Taux d'ARN du VIH-1 &lt; 50 copies/ml</b>	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 %)	
<b>Taux d'ARN du VIH-1 ≥ 50 copies/ml<sup>b</sup></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 %)	
<b>Absence de données virologiques dans la fenêtre de la semaine 48</b>	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 <sup>c</sup>	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 à La fenêtre de la semaine 48 était comprise entre le jour 295 et le jour 378 (inclus).

<sup>b</sup> 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.

<sup>c</sup> 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<sup>3</sup> chez les patients qui ont changé de traitement pour B/F/TAF et de 4 cellules/mm<sup>3</sup> 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<sup>3</sup> chez les patients qui ont changé de traitement pour B/F/TAF et de 0 cellule/mm<sup>3</sup> 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, 7 patients sur 8 patients co-infectés par le VIH/VHB à l'inclusion ont été randomisés pour recevoir B/F/TAF 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 à la semaine 48. Les données d'ADN du VHB étaient manquantes pour un patient à la semaine 48. 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. **Population pédiatrique :** L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec B/F/TAF 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<sub>max</sub> = 6,15 μg/ml (22,9 %), ASC<sub>0-24h</sub> = 102 μg•h/ml (26,9 %) et C<sub>24h</sub> = 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 %),  $ASC_{0-24}$  = 12,3 µg·h/ml (29,2 %) et  $C_{24}$  = 0,096 µg/ml (37,4 %). Le ténofovir alafénamide est rapidement et largement 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'ASClast 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  $ASC_{0-24}$  = 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 moyen *in vitro* entre les concentrations plasmatiques et sanguines 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 plasmatique et sanguine du médicament était ~1,0 et le rapport moyen entre les concentrations séminale et plasmatique du médicament 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 CYP3A4 et l'UGT1A1. Après l'administration orale d'une dose unique de [<sup>14</sup>C]-bictégravir, ~60 % de la dose était retrouvée dans les fèces, sous forme inchangée, d'un dérivé desulfuro- 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 [<sup>14</sup>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 300 mg de fumarate 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 principalement éliminé après métabolisation en ténofovir. La demi-vie plasmatique médiane du ténofovir alafénamide et du ténofovir est respectivement de 0,51 et 32,37 heures(s). Le ténofovir est éliminé de 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 rénale** : Aucune différence cliniquement pertinente concernant la pharmacocinétique du bictégravir, du ténofovir alafénamide ou du ténofovir n'a été observée entre les sujets sains et les sujets présentant une insuffisance rénale (ClCr estimée < 30 ml/min). Il n'existe aucune donnée concernant la pharmacocinétique du bictégravir ou du ténofovir alafénamide chez les patients présentant une clairance de la créatinine inférieure à 15 ml/min. 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). **Insuffisance hépatique** : Aucune modification cliniquement pertinente de la pharmacocinétique du bictégravir n'a été observée chez les sujets 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 n'a été observée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère. **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'essais menés 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. **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 cancérigène 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 de 31 fois environ 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 environ 16 fois supérieures à 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, cancérigénèse, et des fonctions de reproduction et de

développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. L'emtricitabine a montré un potentiel cancérigène 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 profil 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 fumarate de ténofovir disoproxil, les études de carcinogénicité et une étude péri- et postnatale chez le rat ont été réalisées uniquement avec le fumarate de ténofovir disoproxil. Les études conventionnelles de cancérigénèse 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 fumarate de 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 - Croscarmellose sodique - Stéarate de magnésium. Pelliculage : Alcool polyvinylique - Dioxyde de titane (E171) - Macrogol - Talc - Oxyde de fer rouge (E172) - Oxyde de fer noir (E172). **6.2 Incompatibilités** : Sans objet. **6.3 Durée de conservation** : 2 ans. **6.4 Précautions particulières de conservation** : 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. **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur** : 30 comprimés pelliculés 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. Chaque flacon contient un déshydratant de gel de silice et un tampon de polyester. Les conditionnements suivants sont disponibles : boîtes contenant 1 flacon de 30 comprimés pelliculés et boîtes contenant 90 (3 flacons de 30) 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 locale en vigueur. **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : Gilead Sciences Ireland UC, Carrigtohill, County Cork, T45 DP77, Irlande. Représentant local : Gilead Sciences, 65 quai Georges Gorse, 92100 Boulogne Billancourt. **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : EU/1/18/1289/001 CIP N°3400930153031 UCD N°3400894397953. **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE** : Liste I – Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Renouvellement non restreint. Prix TTC : 735,37 € (CTJ : 24,51 €). Prix UCD HT : 21,500 €. Agréé Coll., remboursé Séc. Soc. à 100% et inscrit sur la liste rétrocession dans son indication. **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION** : Date de première autorisation : 21 juin 2018. **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** : 08/2018 – V2.

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

Gilead Sciences vous informe de la collecte de données personnelles pour son fichier CRM. Les informations recueillies vous concernant font l'objet d'un traitement informatisé réalisé par Gilead Sciences, 65 quai Georges Gorse, 92100 Boulogne Billancourt dont le Délégué à la Protection des Données (DPD) est joignable à l'adresse [DPD@gilead.com](mailto:DPD@gilead.com).

Les données personnelles collectées seront traitées pour les besoins de l'organisation et de la conduite des activités des attachés régionaux et des chefs de projets.

Conformément au règlement européen (UE) 2016/679 et à la loi « Informatique et Libertés » du 6 janvier 1978 telle que modifiée, vous bénéficiez d'un droit d'accès, de rectification, d'effacement, et de portabilité des informations qui vous concernent ainsi qu'un droit de limitation du traitement.

Vous pouvez, pour des motifs légitimes, vous opposer au traitement des données vous concernant et disposez du droit de retirer votre consentement le cas échéant. Pour exercer l'un de ces droits, veuillez adresser votre demande au Pharmacien Responsable de Gilead Sciences ([FRRegulatoryAffairs@Gilead.com](mailto:FRRegulatoryAffairs@Gilead.com)).

Vous trouverez la totalité des informations et engagements de Gilead Sciences concernant le traitement et la protection de vos données personnelles sur la page web dédiée de Gilead Sciences : <http://www.gilead.com/about/worldwide-operations/europe/france/francais>.

En application de la charte de l'information par démarchage ou prospection visant à la promotion des médicaments, tout commentaire relatif aux pratiques de visite médicale peut être adressé au Pharmacien Responsable de Gilead Sciences.

Gilead Sciences s'engage à respecter la charte de l'information par démarchage ou prospection visant à la promotion des médicaments et son référentiel de certification. Tout professionnel de santé peut demander au délégué hospitalier de lui présenter les règles de déontologie de Gilead Sciences.

Contacts	<b>Pharmacovigilance</b> : Pour rappel, une déclaration peut être effectuée auprès de votre centre régional de pharmacovigilance ( <a href="http://ansm.sante.fr">http://ansm.sante.fr</a> ). Pour déclarer à Gilead Sciences un effet indésirable ou une situation particulière :	<b>Information Médicale</b> : Pour toute demande auprès du service d'information Médicale et Pharmaceutique :
Téléphone	<b>N° gratuit pour la France et les DOM : 0800 45 04 60</b> ou 0033 (0)1 46 09 41 00 (tarif en vigueur pour les appels de l'étranger)	
Courriel	<a href="mailto:FRSafety@gilead.com">FRSafety@gilead.com</a>	<a href="mailto:FRMed.Info@gilead.com">FRMed.Info@gilead.com</a>