ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Stribild 150 mg/150 mg/200 mg/245 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 150 mg d'elvitégravir, 150 mg de cobicistat, 200 mg d'emtricitabine et 245 mg de ténofovir disoproxil, correspondant à 300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil ou 136 mg de ténofovir.

Excipients à effet notoire

Chaque comprimé contient 10,4 mg de lactose (sous forme monohydratée).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Comprimé pelliculé en forme de bâtonnet, de couleur verte, de 20 mm x 10 mm de dimensions, portant, sur une face, l'inscription « GSI » et sur l'autre face, le chiffre « 1 » entouré d'un carré.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Stribild est indiqué pour le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez les adultes âgés de 18 ans et plus, naïfs de tout traitement antirétroviral ou infectés par une souche de VIH-1 dépourvue de mutation connue pour être associée à une résistance à aucun des trois agents antirétroviraux contenus dans Stribild (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1).

Stribild est également indiqué pour le traitement de l'infection par le VIH-1 chez les adolescents âgés de 12 à moins de 18 ans, pesant au moins 35 kg, infectés par une souche de VIH-1 dépourvue de mutation connue pour être associée à une résistance à un des trois agents antirétroviraux contenus dans Stribild, et ayant présenté des toxicités qui empêchent l'utilisation d'autres traitements qui ne contiennent pas de ténofovir disoproxil (voir rubriques 4.2, 4.4 et 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

Adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus, pesant au moins 35 kg : un comprimé à prendre une fois par jour avec de la nourriture.

Si le patient oublie de prendre une dose de Stribild et s'en aperçoit dans les 18 heures suivant l'heure de prise habituelle, il doit prendre Stribild dès que possible, avec de la nourriture, et poursuivre le traitement normalement. Si un patient oublie de prendre une dose de Stribild et s'en aperçoit plus de 18 heures après, et que l'heure de la dose suivante est proche, 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 Stribild, il doit prendre un autre comprimé.

Populations particulières

Personnes âgées
Aucune donnée permettant d'établir une recommandation sur la posologie chez les patients âgés de plus de 65 ans n'est disponible (voir rubriques 4.4 et 5.1). Stribild doit être administré avec précaution aux patients âgés (voir rubrique 4.4).

Adultes insuffisants rénaux
Le traitement par Stribild ne doit pas être initié chez les patients présentant une clairance de la créatinine inférieure à 70 ml/min (voir rubriques 4.4 et 5.2). Voir rubrique 4.4 pour l'initiation du traitement par Stribild chez les patients présentant une clairance de la créatinine inférieure à 90 ml/min.

Le traitement par Stribild doit être interrompu si la clairance de la créatinine diminue en dessous de 50 ml/min lors du traitement par Stribild car cela nécessite d'adapter l'intervalle posologique pour l'emtricitabine et le ténofovir disoproxil, ce que ne permet pas l'association fixe (voir rubriques 4.4 et 5.2). Voir rubrique 4.4 pour les patients dont la clairance de la créatinine diminue en dessous de 70 ml/min lors du traitement par Stribild.

Patients pédiatriques insuffisants rénaux
L'utilisation de Stribild n'est pas recommandée chez les patients pédiatriques âgés de moins de 18 ans insuffisants rénaux (voir rubrique 4.4).

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

Si Stribild est arrêté chez des patients co-infectés par le VIH et le virus de l'hépatite B (VHB), ces patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter tout signe d'exacerbation de l'hépatite (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique
La sécurité et l'efficacité de Stribild chez les enfants âgés de moins de 12 ans ou pesant moins de 35 kg n'ont pas été établies (voir rubrique 5.2).

Mode d'administration

Stribild doit être pris une fois par jour, par voie orale, avec de la nourriture (voir rubrique 5.2). Le comprimé pelliculé ne doit pas être croqué ni écrasé.

4.3 Contre-indications

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

Patients ayant déjà dû arrêter un traitement à base de ténofovir disoproxil en raison d'une toxicité rénale, avec ou sans réversibilité des effets après l'arrêt du traitement.

La co-administration de Stribild est contre-indiquée avec les médicaments dont la clairance dépend largement du CYP3A et pour lesquels les concentrations plasmatiques élevées sont associées à des événements graves et/ou mettant en jeu le pronostic vital. Stribild ne doit donc pas être co-administré avec les médicaments suivants (liste non exhaustive) (voir rubrique 4.5):

- antagonistes des récepteurs alpha-1 adrénergiques : alfuzosine
- antiarythmiques : amiodarone, quinidine
- dérivés de l'ergot de seigle : dihydroergotamine, ergométrine, ergotamine
- agents de motilité gastro-intestinale : cisapride
- inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase : lovastatine, simvastatine
- neuroleptiques/antipsychotiques : pimozide, lurasidone
- inhibiteurs de la PDE-5 : sildénafil, utilisé dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire
- sédatifs/hypnotiques : midazolam par voie orale, triazolam

La co-administration de Stribild est contre-indiquée avec les médicaments qui sont des inducteurs puissants du CYP3A en raison du risque potentiel de perte de réponse virologique et de résistance éventuelle à Stribild. Stribild ne doit donc pas être co-administré avec les médicaments suivants (liste non exhaustive) (voir rubrique 4.5) :

- anticonvulsivants : carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne
- antimycobactériens : rifampicine
- produits à base de plantes : millepertuis (*Hypericum perforatum*)

La co-administration est contre-indiquée avec le dabigatran étexilate, un substrat de la glycoprotéine P (P-gp) (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Effets sur la fonction rénale et effets osseux chez les adultes

Effets sur la fonction rénale
L'emtricitabine et le ténofovir sont principalement éliminés par le rein à la fois par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire active. Des cas d'atteinte rénale, d'insuffisance rénale, d'augmentation de la créatininémie, d'hypophosphatémie et de tubulopathie proximale (y compris syndrome de Fanconi) ont été rapportés dans le cadre de l'utilisation du ténofovir disoproxil (voir rubrique 4.8).

Les données actuelles sont insuffisantes pour permettre de déterminer si la co-administration de ténofovir disoproxil et de cobicistat est associée à un risque plus élevé d'effets indésirables rénaux par rapport aux traitements qui incluent du ténofovir disoproxil sans cobicistat.

Les patients ayant déjà dû arrêter un traitement à base de ténofovir disoproxil en raison d'une toxicité rénale, avec ou sans réversibilité des effets après l'arrêt du traitement, ne doivent pas être traités par Stribild (voir rubrique 4.3).

Surveillance rénale
Avant l'initiation du traitement par Stribild
La clairance de la créatinine doit être calculée et une glycosurie et une protéinurie doivent être recherchées chez tous les patients. Stribild ne doit pas être initié chez les patients présentant une clairance de la créatinine inférieure à 70 ml/min. Il est recommandé de ne pas initier Stribild chez les patients présentant une clairance de la créatinine inférieure à 90 ml/min, à moins qu'après examen des options thérapeutiques disponibles, Stribild soit considéré comme le traitement à privilégier pour un patient donné.

Au cours du traitement par Stribild
La clairance de la créatinine, le phosphate sérique, la glycosurie et la protéinurie doivent être surveillés toutes les 4 semaines pendant la première année de traitement, puis tous les 3 mois pendant toute la durée du traitement par Stribild. Chez les patients présentant un risque d'insuffisance rénale, une surveillance plus fréquente de la fonction rénale est nécessaire.

Le cobicistat inhibe la sécrétion tubulaire de la créatinine et peut provoquer des augmentations modérées de la créatinine sérique et de faibles diminutions de la clairance de la créatinine (voir rubrique 4.8). Les patients présentant une augmentation confirmée de la créatinine sérique

supérieure à 26,5 µmol/l (0,3 mg/dl) par rapport à la valeur à l'initiation du traitement devront faire l'objet d'une surveillance étroite de leur fonction rénale.

Voir aussi dans *Co-administration avec d'autres médicaments* ci-dessous.

Prise en charge rénale
Si le taux de phosphate sérique est < 0,48 mmol/l (1,5 mg/dl) ou si la clairance de la créatinine est diminuée au-dessous de 70 ml/min, l'évaluation de la fonction rénale doit être répétée dans la semaine, y compris la glycémie, la kaliémie et la glycosurie (voir rubrique 4.8). Il est recommandé d'interrompre le traitement par Stribild chez les patients dont la clairance de la créatinine diminue en dessous de 70 ml/min pendant le traitement, à moins que pour un patient donné, les bénéfices potentiels de cette association d'agents antirétroviraux soient supérieurs aux risques potentiels liés à la poursuite du traitement. L'interruption du traitement par Stribild doit aussi être envisagée en cas de dégradation progressive de la fonction rénale si aucune autre cause n'a été identifiée.

Le traitement par Stribild doit être interrompu chez les patients pour lesquels une diminution de la clairance de la créatinine en dessous de 50 ml/min est confirmée (car il n'est pas possible de procéder aux adaptations nécessaires de l'intervalle posologique avec l'association fixe) ou qui présentent un taux de phosphate sérique inférieur à 0,32 mmol/l (1,0 mg/dl) (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Effets osseux
Des anomalies osseuses telles que l'ostéomalacie pouvant se manifester par des douleurs osseuses persistantes ou qui s'aggravent et pouvant dans de rares cas favoriser la survenue de fractures, peuvent être associées à une tubulopathie rénale proximale induite par le ténofovir disoproxil (voir rubrique 4.8).

Dans l'étude de phase 3 GS-US-236-0103, la DMO a été évaluée chez un sous-groupe non randomisé de 120 sujets (groupe Stribild n = 54 ; groupe atazanavir boosté par le ritonavir [ATV/r] plus emtricitabine [FTC]/ ténofovir disoproxil n = 66). Les baisses moyennes de la DMO, exprimées en pourcentage, entre l'initiation du traitement et la semaine 144, étaient comparables dans le groupe Stribild et le groupe ATV/r+FTC/ténofovir disoproxil au niveau du rachis lombaire (-1,43 % contre -3,68 % respectivement) et de la hanche (-2,83 % contre -3,77 % respectivement). Dans les études de phase 3 GS-US-236-0102 et GS-US-236-0103, des fractures osseuses ont été observées chez 27 sujets (3,9 %) du groupe Stribild, 8 sujets (2,3 %) du groupe EFV/FTC/ténofovir disoproxil et 19 sujets (5,4 %) du groupe ATV/r+FTC/ténofovir disoproxil.

Des baisses de densité minérale osseuse (DMO) ont été observées avec le ténofovir disoproxil dans des études cliniques contrôlées et randomisées sur des durées allant jusqu'à 144 semaines chez des patients infectés par le VIH ou le VHB. Ces diminutions de la DMO se sont généralement améliorées après l'arrêt du traitement.

Dans d'autres études (prospectives et transversales), les diminutions de la DMO les plus prononcées ont été observées chez les patients traités par le ténofovir disoproxil dans le cadre d'un schéma thérapeutique contenant un inhibiteur de protéase potentialisé. Globalement, compte tenu des anomalies osseuses associées au ténofovir disoproxil et des limites des données à long terme sur l'impact du ténofovir disoproxil sur l'état osseux et le risque de fractures, il convient d'envisager d'autres schémas thérapeutiques pour les patients atteints d'ostéoporose ou avec des antécédents de fractures osseuses.

La suspicion ou la détection d'anomalies osseuses doit imposer une consultation appropriée.

Effets sur la fonction rénale et effets osseux dans la population pédiatrique

Il existe des incertitudes quant aux effets à long terme du ténofovir disoproxil sur la toxicité rénale et osseuse. De plus, le caractère réversible de la toxicité rénale ne peut être totalement établi. Par conséquent, une approche multidisciplinaire est recommandée afin d'évaluer de façon adéquate et au cas par cas le rapport bénéfice/risque du traitement, de décider de la surveillance appropriée pendant le traitement (notamment la décision d'arrêter le traitement) et de considérer la nécessité d'une supplémentation.

Effets sur la fonction rénale
Des effets indésirables rénaux en lien avec une tubulopathie rénale proximale ont été observées chez les patients pédiatriques infectés par le VIH-1 âgés de 2 à 12 ans dans une étude clinique évaluant le ténofovir disoproxil (GS-US-104-0352) (voir rubriques 4.8 et 5.1).

Surveillance rénale
La fonction rénale (clairance de la créatinine, glucose urinaire et protéines urinaires) doit être évaluée avant l'initiation du traitement, et la clairance de la créatinine, les phosphates sériques, le glucose urinaire et les protéines urinaires doivent être surveillés pendant le traitement comme chez les adultes infectés par le VIH-1 (voir ci-dessus).

Prise en charge rénale
Si le taux de phosphate sérique s'avère être < 0,96 mmol/l (3,0 mg/dl) chez tout patient pédiatrique recevant Stribild, la fonction rénale doit être réévaluée dans la semaine, y compris la glycémie, la kaliémie et la glycosurie (voir rubrique 4.8 tubulopathie proximale). La détection ou la suspicion d'anomalies rénales doit imposer une consultation avec un néphrologue afin d'envisager une interruption du traitement. L'interruption du traitement par Stribild doit également être envisagée en cas de dégradation progressive de la fonction rénale si aucune autre cause n'a été identifiée. Comme pour les adultes, les adolescents présentant une augmentation confirmée de la créatinine sérique supérieure à 26,5 µmol/l (0,3 mg/dl) par rapport à la valeur à l'initiation du traitement devront faire l'objet d'une surveillance étroite de leur fonction rénale (voir ci-dessus).

Co-administration et risque de toxicité rénale
Les mêmes recommandations que celles chez l'adulte s'appliquent (voir Co-administration d'autres médicaments ci-dessous).

Insuffisance rénale
L'utilisation de Stribild n'est pas recommandée dans la population pédiatrique présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 4.2). Stribild ne doit pas être initié chez les patients pédiatriques présentant une insuffisance rénale et il doit être arrêté chez ceux qui développent une insuffisance rénale au cours du traitement par Stribild.

Effets osseux
Le ténofovir disoproxil peut provoquer une réduction de la DMO. Les effets des variations de la DMO associées au ténofovir disoproxil sur l'état osseux à long terme et le risque futur de fractures sont incertains (voir rubrique 5.1).

Au cours d'une étude clinique menée chez des patients infectés par le VIH-1, naïfs de tout traitement, âgés de 12 à moins de 18 ans (N = 50), de faibles diminutions des Z-scores moyens de la DMO ont été observées après le traitement par Stribild (voir rubrique 4.8).

La détection ou la suspicion d'anomalies osseuses chez tout patient pédiatrique doit imposer une consultation avec un endocrinologue et/ou un néphrologue.

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.

Les médecins doivent se référer aux recommandations actuelles pour la prise en charge thérapeutique optimale de l'infection par le VIH chez les patients co-infectés par le virus de l'hépatite B (VHB).

En cas d'administration concomitante d'un traitement antiviral de l'hépatite B ou C, veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit de ces médicaments. Stribild ne doit pas être administré conjointement à d'autres médicaments contenant du ténofovir disoproxil, de la lamivudine ou de l'adéfovir dipivoxil, lesquels sont utilisés dans le traitement de l'infection par le virus de l'hépatite B.

L'arrêt du traitement par Stribild 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 Stribild doivent être étroitement surveillés au plan clinique et biologique pendant plusieurs mois au moins après l'arrêt du traitement. Si nécessaire, l'instauration d'un traitement contre l'hépatite B pourra s'imposer. Chez les patients atteints d'une maladie hépatique avancée ou de cirrhose, l'arrêt du traitement n'est pas recommandé car l'exacerbation post-traitement de l'hépatite pourrait entraîner une décompensation hépatique.

Maladie hépatique

La tolérance et l'efficacité de Stribild n'ont pas été établies chez les patients présentant des troubles sous-jacents significatifs de la fonction hépatique. La pharmacocinétique de l'emtricitabine n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique. La pharmacocinétique de l'elvitégravir, du cobicistat et du ténofovir a été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée. Stribild n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh C). Aucune adaptation de la dose de Stribild n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (score de Child-Pugh A) ou modérée (score de Child-Pugh B) (voir rubriques 4.2 et 5.2).

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 peuvent 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 post-natale 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 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 évènements peuvent se produire plusieurs mois après l'initiation du traitement.

Infections opportunistes

Les patients recevant Stribild ou tout autre traitement antirétroviral peuvent continuer à développer des infections opportunistes et d'autres complications liées à l'infection par le VIH et par conséquent, une surveillance clinique adaptée par un médecin expérimenté dans le traitement de l'infection par le VIH et les maladies associées 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.

Co-administration d'autres médicaments

Stribild est un traitement complet de l'infection par le VIH-1 et ne doit pas être administré en même temps que d'autres médicaments antirétroviraux (voir rubrique 4.5).

Stribild ne doit pas être administré conjointement à d'autres médicaments contenant du ténofovir disoproxil, de la lamivudine ou de l'adéfovir dipivoxil, lesquels sont utilisés dans le traitement de l'infection par le virus de l'hépatite B, ni avec d'autres médicaments contenant du ténofovir alafénamide.

Utilisation concomitante de médicaments néphrotoxiques
L'utilisation de Stribild doit être évitée en cas d'utilisation concomitante ou récente d'un médicament néphrotoxique, par exemple aminosides, amphotéricine B, foscarnet, ganciclovir, pentamidine, vancomycine, cidofovir ou interleukine-2 (également appelée aldesleukine) (voir rubrique 4.5). Si l'administration concomitante de Stribild et de médicaments néphrotoxiques ne peut être évitée, la fonction rénale doit faire l'objet d'une surveillance hebdomadaire.

Des cas d'insuffisance rénale aiguë faisant suite à l'instauration d'un traitement par anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) à forte dose ou associant plusieurs AINS ont été rapportés chez des patients traités par le ténofovir disoproxil et présentant des facteurs de risque d'insuffisance rénale. Si Stribild est administré avec un AINS, il convient d'effectuer une surveillance adéquate de la fonction rénale.

Impératifs en matière de contraception
Les femmes en âge de procréer doivent utiliser soit un contraceptif hormonal contenant au moins une dose de 30 µg d'éthinylestradiol et la drospirénone ou le norgestimate, comme progestatif, soit une autre méthode de contraception fiable (voir rubriques 4.5 et 4.6). L'utilisation de Stribild avec des contraceptifs oraux contenant d'autres progestatifs doit être évitée (voir rubrique 4.5). Une augmentation des concentrations plasmatiques de drospirénone est attendue en cas de co-administration avec Stribild et une surveillance clinique est recommandée en raison du risque potentiel d'hyperkaliémie (voir rubrique 4.5).

Utilisation avec certains agents antiviraux contre le virus de l'hépatite C
Il a été montré que la co-administration de ténofovir disoproxil avec lédipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir augmente les concentrations plasmatiques de ténofovir, en particulier en cas d'utilisation concomitante avec un traitement contre le VIH contenant du ténofovir disoproxil et un potentialisateur pharmacocinétique (ritonavir ou cobicistat). La sécurité d'emploi du ténofovir disoproxil dans le cadre d'un traitement par lédipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir en présence d'un potentialisateur pharmacocinétique n'a pas été établie. Les risques et les bénéfices potentiels associés à la co-administration de lédipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir ou sofosbuvir/velpastavir/voxilaprévir avec Stribild doivent être pris en compte, en particulier chez les patients présentant un risque accru de dysfonctionnement rénal. Les patients recevant de façon concomitante Stribild avec lédipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir ou sofosbuvir/velpastavir/voxilaprévir doivent être surveillés afin de détecter les effets indésirables associés au ténofovir disoproxil.

Personnes âgées

On dispose de données limitées chez les patients âgés de plus de 65 ans. Les patients âgés sont plus susceptibles de présenter une réduction de la fonction rénale. L'administration de Stribild à des patients âgés devra donc se faire avec une prudence particulière.

Grossesse

Il a été montré qu'un traitement par cobicistat et elvitégravir au cours des deuxième et troisième trimestres de grossesse entraîne des expositions plus faibles à l'elvitégravir (voir rubrique 5.2). Les concentrations en cobicistat diminuent et peuvent ne pas produire un effet booster suffisant. La réduction importante de l'exposition à l'elvitégravir peut entraîner un échec virologique et un risque accru de transmission de l'infection par le VIH de la mère à l'enfant. Par conséquent, un traitement par Stribild ne doit pas être instauré pendant la grossesse et le traitement antirétroviral des femmes ayant débuté une grossesse pendant un traitement par Stribild doit être changé (voir rubrique 4.6).

Excipients

Stribild contient du lactose monohydraté. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.
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

Étant donné que Stribild contient de l'elvitégravir, du cobicistat, de l'emtricitabine et du ténofovir disoproxil, toutes les interactions qui ont été identifiées avec ces substances actives de façon individuelle peuvent se produire avec Stribild. Stribild est un traitement complet de l'infection par le VIH-1 et ne doit pas être administré en même temps que d'autres médicaments antirétroviraux. Ce document ne contient donc aucune information relative aux interactions médicamenteuses avec d'autres agents antirétroviraux (dont les inhibiteurs de protéase et les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse) (voir rubrique 4.4). Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

Le cobicistat est un substrat du CYP3A et un puissant inhibiteur de ce dernier. Le cobicistat est également un faible inhibiteur du CYP2D6 et il est métabolisé par ce cytochrome, dans une moindre mesure. La P-gp, la BCRP, l'OATP1B1 et l'OATP1B3 font partie des transporteurs que le cobicistat inhibe.

La co-administration de Stribild avec des médicaments qui sont principalement métabolisés par le CYP3A ou le CYP2D6, ou qui sont des substrats de la P-gp, de la BCRP, de l'OATP1B1 ou de l'OATP1B3, peut provoquer une augmentation des concentrations plasmatiques de ces produits, ce qui peut accentuer ou prolonger leur effet thérapeutique et les effets indésirables leur étant associées (voir Utilisations concomitantes contre-indiquées et rubrique 4.3). La co-administration de Stribild avec des médicaments qui possèdent un/des métabolite(s) actif(s) formé(s) par le CYP3A peut résulter en une réduction des concentrations plasmatiques de ce(s) métabolite(s) actif(s).

La co-administration de Stribild avec des médicaments qui inhibent le CYP3A peut provoquer une baisse de la clairance du cobicistat, ce qui se traduit par une augmentation des concentrations plasmatiques de cobicistat.

L'elvitégravir est un inducteur enzymatique léger et il peut potentiellement induire le CYP2C9 et/ou les enzymes UGT. Par conséquent, il est susceptible de provoquer une diminution de la concentration plasmatique des substrats de ces enzymes. L'elvitégravir est métabolisé par le CYP3A et, dans une moindre mesure, par l'UGT1A1. Les médicaments inducteurs du CYP3A devraient donc augmenter la clairance de l'elvitégravir, entraînant une diminution de la concentration plasmatique de l'elvitégravir et, par conséquent, une perte d'effet thérapeutique de Stribild, ainsi que le développement de résistance (voir Utilisations concomitantes contre-indiquées et rubrique 4.3).

Utilisations concomitantes contre-indiquées

La co-administration de Stribild avec certains médicaments principalement métabolisés par le CYP3A peut être à l'origine d'une augmentation des concentrations plasmatiques de ces produits, ce qui engendre un risque potentiel de réactions graves et/ou mettant en jeu le pronostic vital telles que : vasospasme ou ischémie périphériques (avec la dihydroergotamine, l'ergotamine ou l'ergométrine par ex.), myopathie, notamment rhabdomyolyse (avec la simvastatine ou la lovastatine par ex.), sédation prolongée ou accrue, ou dépression respiratoire (avec le midazolam par voie orale ou le triazolam par ex.). La co-administration de Stribild avec d'autres médicaments principalement métabolisés par le CYP3A, comme l'amiodarone, la quinidine, le cisapride, le pimozide, la lurasidone, l'alfuzosine et le sildénafil utilisé dans l'hypertension artérielle pulmonaire, est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

La co-administration de Stribild et de certains médicaments inducteurs du CYP3A, comme le millepertuis (*Hypericum perforatum*), la rifampicine, la carbamazépine, le phénobarbital et la phénytoïne, peut provoquer une baisse significative des concentrations plasmatiques de cobicistat et d'elvitégravir et, par conséquent, une perte d'effet thérapeutique, et le développement de résistance (voir rubrique 4.3).

Utilisation concomitante non recommandée

Médicaments éliminés par voie rénale
L'emtricitabine et le ténofovir étant principalement éliminés par les reins, la co-administration de Stribild avec des médicaments diminuant la fonction rénale ou entrant en compétition pour la sécrétion tubulaire active (le cidofovir, par ex.) peut accroître la concentration sérique de l'emtricitabine, du ténofovir et/ou des médicaments co-administrés.

L'utilisation de Stribild doit être évitée en cas d'utilisation concomitante ou récente de médicaments néphrotoxiques. Il peut s'agir par exemple, mais pas exclusivement, d'aminosides, d'amphotéricine B, de foscarnet, de ganciclovir, de pentamidine, de vancomycine, de cidofovir ou d'interleukine-2 (également appelée aldesleukine).

Autres interactions

Les interactions entre les composants de Stribild et les autres médicaments pouvant potentiellement faire l'objet d'une administration concomitante sont listées dans le tableau 1 ci-dessous (« ↑ » représente une augmentation, « ↓ » une diminution, « ↔ » l'absence de changement). Les interactions décrites reposent sur des études menées avec les composants de Stribild administrés individuellement et/ou en association, ou constituent des interactions médicamenteuses potentielles pouvant se produire avec Stribild.

Tableau 1 : Interactions entre les composants individuels de Stribild et d'autres médicaments

Médicament par classes thérapeutiques	**Effets sur la concentration des médicaments Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C_{max}, la C_{min}[1]**	**Recommandation concernant la co-administration avec Stribild**
ANTI-INFECTIEUX		
Antifongiques		
Kétoconazole (200 mg 2x/jour)/Elvitégravir (150 mg 1x/jour)[2]	Elvitégravir : ASC : ↑ 48 % C_{min} : ↑ 67 % C_{max} : ↔ Les concentrations de kétoconazole et/ou de cobicistat peuvent augmenter en cas de co-administration avec Stribild.	Quand le kétoconazole est administré avec Stribild, la dose quotidienne maximale de kétoconazole ne doit pas dépasser 200 mg par jour. Des précautions sont nécessaires et une surveillance clinique est recommandée en cas de co-administration.
Itraconazole[3] Voriconazole[3] Posaconazole[3] Fluconazole	Interaction avec les composants de Stribild non étudiée. Les concentrations d'itraconazole, de fluconazole et de posaconazole peuvent augmenter en cas de co-administration avec du cobicistat. Les concentrations de voriconazole peuvent augmenter ou diminuer en cas de co-administration avec Stribild.	La co-administration avec Stribild doit faire l'objet d'une surveillance clinique. Quand l'itraconazole est administré avec Stribild, la dose quotidienne maximale d'itraconazole ne doit pas dépasser 200 mg par jour. Il est recommandé d'évaluer le rapport bénéfices/risques pour justifier l'utilisation concomitante du voriconazole et de Stribild.
Antimycobactériens		

Rifabutine (150 mg un jour sur deux)/Elvitégravir (150 mg 1x/jour)/Cobicistat (150 mg 1x/jour)	La co-administration de rifabutine, un puissant inducteur du CYP3A, peut provoquer une baisse significative des concentrations plasmatiques de cobicistat et d'elvitégravir et, par conséquent, une perte de l'effet thérapeutique, ainsi que l'apparition d'une résistance. Rifabutine : ASC : ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔ 25-O-désacétyl-rifabutine ASC : ↑ 525 % C_{min} : ↑ 394 % C_{max} : ↑ 384 % Elvitégravir : ASC : ↓ 21 % C_{min} : ↓ 67 % C_{max} : ↔	La co-administration de Stribild et de rifabutine n'est pas recommandée. S'il est nécessaire de les associer, la dose recommandée de rifabutine est de 150 mg 3 fois par semaine, à administrer à des jours fixes (par exemple, lundi-mercredi-vendredi). Comme une augmentation de l'exposition à la désacétyl-rifabutine est à prévoir, une surveillance accrue s'impose pour pouvoir repérer d'éventuels effets indésirables associés à la rifabutine, notamment une neutropénie ou une uvéite. Aucune étude portant sur des doses inférieures de rifabutine n'a été réalisée. Il faut garder à l'esprit qu'il est possible qu'une dose de 150 mg deux fois par semaine ne permette pas une exposition optimale à la rifabutine et provoque une résistance à la rifamycine et un échec thérapeutique.
Agents antiviraux contre le virus de l'hépatite C (VHC)		
Lédipasvir/Sofosbuvir	Interaction avec Stribild non étudiée. Une co-administration avec Stribild peut entraîner une augmentation de l'exposition au ténofovir.	L'augmentation des concentrations plasmatiques de ténofovir résultant de la co-administration de Stribild et de lédipasvir/sofosbuvir peut augmenter les effets indésirables associés au ténofovir disoproxil, y compris les troubles rénaux. La sécurité d'emploi du ténofovir disoproxil utilisé avec lédipasvir/sofosbuvir et un potentialisateur pharmacocinétique (p. ex., cobicistat) n'a pas été établie. Cette association doit être utilisée avec précaution, en assurant une surveillance fréquente de la fonction rénale, lorsqu'il n'existe aucune autre alternative thérapeutique (voir rubrique 4.4).
Lédipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg une fois par jour) + Elvitégravir/Cobicistat (150 mg/150 mg une fois par jour)	Observé : Lédipasvir : ASC : ↑ 78 % C_{min} : ↑ 91 % C_{max} : ↑ 63 % Sofosbuvir : ASC : ↑ 36 % C_{min} : NA C_{max} : ↑ 33 % GS-331007[5] : ASC : ↑ 44 % C_{min} : ↑ 53 % C_{max} : ↑ 33 % Elvitégravir : ASC : ↔ C_{min} : ↑ 36 % C_{max} : ↔ Cobicistat : ASC : ↑ 59 % C_{min} : ↑ 325 % C_{max} : ↔	

Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg une fois par jour) + Elvitégravir/Cobicistat/ Emtricitabine/T énofovir disoproxil (150 mg/150 mg/200 mg/245 mg une fois par jour)	Sofosbuvir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ GS-331007[5] : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↑ 45 % Velpatasvir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↑ 37 % Elvitégravir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Cobicistat : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↑ 71 % Emtricitabine : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Ténofovir : ASC : ↔ C_{max} : ↑ 36 % C_{min} : ↑ 45 %	L'augmentation des concentrations plasmatiques de ténofovir résultant de la co-administration de Stribild et de sofosbuvir/velpatasvir peut augmenter les effets indésirables associés au ténofovir disoproxil, y compris les troubles rénaux. La sécurité d'emploi du ténofovir disoproxil utilisé avec sofosbuvir/velpatasvir et un potentialisateur pharmacocinétique (p. ex., cobicistat) n'a pas été établie. Cette association doit être utilisée avec précaution, en assurant une surveillance fréquente de la fonction rénale (voir rubrique 4.4).
Sofosbuvir/Velpatasvir/ Voxilaprévir (400 mg/100 mg/ 100 mg + 100 mg une fois par jour)[6] + Emtricitabine/Ténofovir disoproxil (200 mg/245 mg une fois par jour)[7]	Une co-administration avec Stribild peut entraîner une augmentation de l'exposition au ténofovir. Emtricitabine : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Ténofovir : ASC : ↑ 39 % C_{max} : ↑ 48 % C_{min} : ↑ 47 %	L'augmentation des concentrations plasmatiques de ténofovir résultant de la co-administration de Stribild et de sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprévir peut augmenter les effets indésirables associés au ténofovir disoproxil, y compris les troubles rénaux. La sécurité d'emploi du ténofovir disoproxil utilisé avec sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprévir et un potentialisateur pharmacocinétique (p. ex., cobicistat) n'a pas été établie. Cette association doit être utilisée avec précaution, en assurant une surveillance fréquente de la fonction rénale (voir rubrique 4.4).
Sofosbuvir/Velpatasvir/ Voxilaprévir (400 mg/100 mg/ 100 mg + 100 mg une fois par jour)[6] + Elvitégravir/Cobicistat (150 mg/150 mg une fois par jour)[8]	Sofosbuvir : ASC : ↔ C_{max} : ↑ 27 % C_{min} : NA GS-331007[5] : ASC : ↑ 43 % C_{max} : ↔ C_{min} : NA Velpatasvir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↑ 46 % Voxilaprévir : ASC : ↑ 171 % C_{max} : ↑ 92 % C_{min} : ↑ 350 % Elvitégravir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↑ 32 % Cobicistat : ASC : ↑ 50% C_{max} : ↔ C_{min} : ↑ 250 %	
Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI)		

Didanosine	La co-administration du ténofovir disoproxil avec la didanosine a entraîné une augmentation de 40 à 60 % de l'exposition systémique à la didanosine.	La co-administration de Stribild avec la didanosine n'est pas recommandée. L'augmentation de l'exposition systémique à la didanosine peut augmenter le risque d'effets indésirables liés à la didanosine. Dans de rares cas, des pancréatites et des acidoses lactiques, parfois fatales, ont été rapportées. La co-administration du ténofovir disoproxil avec la didanosine à une dose de 400 mg par jour a été associée à une baisse significative du taux de CD4, pouvant être due à une interaction intracellulaire ayant pour effet d'augmenter les taux de didanosine phosphorylée (c'est-à-dire active). Dans plusieurs associations testées pour le traitement de l'infection par le VIH-1, la co-administration d'un plus faible dosage de didanosine à 250 mg avec le ténofovir disoproxil a été associée à des taux élevés d'échec virologique. Toutefois, en cas d'instauration de Stribild chez des patients ayant pris précédemment de la didanosine ou bien ayant arrêté Stribild pour passer à un traitement incluant de la didanosine, des taux plasmatiques mesurables de didanosine et de ténofovir pourraient apparaître pendant une courte période.
Antibiotiques macrolides		
Clarithromycine	Interaction avec les composants de Stribild non étudiée. Les concentrations de clarithromycine et/ou de cobicistat peuvent être modifiées par la co-administration de Stribild.	Aucune adaptation de la posologie de la clarithromycine n'est nécessaire chez les patients présentant une fonction rénale normale ou une insuffisance rénale légère (ClCr 60-90 ml/min). Une surveillance clinique est recommandée chez les patients ayant une ClCr < 90 ml/min. Chez les patients présentant une ClCr < 60 ml/min, l'utilisation d'autres antibactériens doit être envisagée.
Télithromycine	Interaction avec les composants de Stribild non étudiée. Les concentrations de télithromycine et/ou de cobicistat peuvent être modifiées par la co-administration de Stribild.	Une surveillance clinique est recommandée en cas de co-administration avec Stribild.
GLUCOCORTICOÏDES		
Corticostéroïdes		

Corticostéroïdes principalement métabolisés par le CYP3A (notamment bétaméthasone, budésonide, fluticasone, mométasone, prednisone, triamcinolone).	Interaction avec les composants de Stribild non étudiée. Les concentrations plasmatiques de ces médicaments peuvent être augmentées lorsqu'ils sont co-administrés avec Stribild, ce qui entraîne une réduction des concentrations du cortisol sérique.	L'utilisation concomitante de Stribild et de corticostéroïdes métabolisés par le CYP3A (par exemple propionate de fluticasone ou autres corticostéroïdes pris par inhalation ou par voie nasale) peut augmenter le risque de développement d'effets systémiques des corticostéroïdes, notamment de syndrome de Cushing et de suppression surrénalienne. La co-administration avec des corticostéroïdes métabolisés par le CYP3A n'est pas recommandée, à moins que les bénéfices potentiels pour le patient soient supérieurs aux risques, auquel cas celui-ci doit être surveillé pour détecter d'éventuels effets systémiques des corticostéroïdes. D'autres corticostéroïdes dont le métabolisme est moins dépendant du CYP3A, par exemple la béclométhasone prise par voie intranasale ou par inhalation, doivent être envisagés, en particulier pour l'utilisation à long terme. Pour la co-administration par voie cutanée de corticostéroïdes sensibles à l'inhibition du CYP3A, consulter les informations de prescription du corticostéroïde pour connaître les conditions ou les utilisations qui augmentent son absorption systémique.
MÉDICAMENTS OU COMPLÉMENTS ORAUX CONTENANT DES CATIONS POLYVALENTS (p. ex. Mg, Al, Ca, Fe, Zn)		
Suspension antiacide contenant du magnésium/de l'aluminium (dose unique de 20 ml)/Elvitégravir (dose unique de 50 mg)/Ritonavir (dose unique de 100 mg)	Elvitégravir (administration de la suspension antiacide après ± 2 heures) : ASC : ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔ Elvitégravir (administration simultanée) : ASC : ↓ 45 % C_{min} : ↓ 41 % C_{max} : ↓ 47 % Avec les antiacides, les concentrations plasmatiques d'elvitégravir sont diminuées en raison de la complexation locale qui a lieu dans le tractus gastro-intestinal et non des modifications du pH gastrique.	Il est recommandé de laisser un intervalle d'au moins 4 heures entre la prise de Stribild et l'administration d'antiacides, de médicaments ou de compléments oraux contenant des cations polyvalents. Pour obtenir des renseignements sur les autres agents antiacides (par exemple antagonistes des récepteurs H_2 et inhibiteurs de la pompe à protons), référez-vous aux études menées sur les autres médicaments.
Compléments contenant du calcium ou du fer (y compris multivitaminés) Antiacides contenant d'autres cations Laxatifs contenant des cations Sucralfate Médicaments tamponnés	Interaction avec les composants de Stribild non étudiée. Les concentrations plasmatiques d'elvitégravir devraient être inférieures avec des antiacides, des médicaments ou des compléments oraux contenant des cations polyvalents, en raison d'une complexation locale qui a lieu dans le tractus gastro-intestinal et non des modifications du pH gastrique.	
ANTIDIABÉTIQUES ORAUX		
Metformine	Interaction avec les composants de Stribild non étudiée. Le cobicistat exerce une inhibition réversible sur MATE1 et les concentrations de metformine peuvent augmenter en cas de co-administration avec Stribild.	Il est recommandé de surveiller attentivement le patient et d'adapter la posologie de la metformine chez les patients sous Stribild.
ANALGÉSIQUES NARCOTIQUES		

Méthadone/Elvitégravir/Cobicistat	Méthadone : ASC : ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔ Cobicistat : ASC : ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔ Elvitégravir : ASC : ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔	Aucune adaptation de la posologie de la méthadone n'est nécessaire.
Méthadone/Ténofovir disoproxil	Méthadone : ASC : ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔ Ténofovir : ASC : ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔	
Buprénorphine/Naloxone/ Elvitégravir/Cobicistat	Buprénorphine : ASC : ↑ 35 % C_{min} : ↑ 66 % C_{max} : ↔ Naloxone : ASC : ↓ 28 % C_{max} : ↓ 28 % Cobicistat : ASC : ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔ Elvitégravir : ASC : ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔	Aucune adaptation de la posologie de l'association buprénorphine/naloxone n'est nécessaire.
CONTRACEPTIFS ORAUX		
Drospirénone/ Éthinylestradiol (dose unique de 3 mg/0,02 mg)/Cobicistat (150 mg 1x/jour)	Interaction avec Stribild non étudiée. *Attendue* Drospirénone **:** ASC : ↑	Les concentrations plasmatiques de la drospirénone peuvent être augmentées lorsqu'elle est co-administrée avec des médicaments contenant du cobicistat. Une surveillance clinique est recommandée en raison du risque potentiel d'hyperkaliémie. La co-administration de Stribild et d'un contraceptif hormonal doit se faire avec prudence. Le contraceptif hormonal doit contenir au moins 30 µg d'éthinylestradiol, ainsi qu'un progestatif, la drospirénone ou le norgestimate, ou les patientes doivent utiliser une autre méthode de contraception fiable (voir rubriques 4.4 et 4.6). Les effets à long terme d'augmentations importantes de l'exposition à un progestatif ne sont pas connus.
Norgestimate (0,180/0,215 mg 1x/jour)/Éthinylestradiol (0,025 mg 1x/jour)/ Elvitégravir (150 mg 1x/jour)/Cobicistat (150 mg 1x/jour)[4]	Norgestimate : ASC : ↑ 126 % C_{min} : ↑ 167 % C_{max} : ↑ 108 % Éthinylestradiol : ASC : ↓ 25 % C_{min} : ↓ 44 % C_{max} : ↔ Elvitégravir : ASC : ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔	
ANTIARYTHMIQUES		
Digoxine (dose unique de 0,5 mg)/Cobicistat (plusieurs doses de 150 mg)	Digoxine : ASC : ↔ C_{max} : ↑ 41 %	Il est recommandé de surveiller les taux de digoxine lorsque la digoxine est associée à Stribild.
Disopyramide Flécaïnide Lidocaïne systémique Méxilétine Propafénone	Interaction avec les composants de Stribild non étudiée. Les concentrations de ces antiarythmiques peuvent augmenter en cas de co-administration avec du cobicistat.	Des précautions sont nécessaires et une surveillance clinique est recommandée lors de la co-administration avec Stribild.

ANTIHYPERTENSEURS		
Métoprolol Timolol	Interaction avec les composants de Stribild non étudiée. Les concentrations de béta-bloquants peuvent augmenter en cas de co-administration avec du cobicistat.	Une surveillance clinique est recommandée et il peut être nécessaire de diminuer la dose si ces agents sont co-administrés avec Stribild.
Amlodipine Diltiazem Félodipine Nicardipine Nifédipine Vérapamil	Interaction avec les composants de Stribild non étudiée. Les concentrations d'inhibiteurs calciques peuvent augmenter en cas de co-administration avec du cobicistat.	Une surveillance clinique des effets thérapeutiques et indésirables est recommandée lorsque ces médicaments sont co-administrés avec Stribild.
ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS DE L'ENDOTHÉLINE		
Bosentan	Interaction avec les composants de Stribild non étudiée. La co-administration avec Stribild peut provoquer une diminution de l'exposition à l'elvitégravir et/ou au cobicistat, une perte de l'effet thérapeutique et l'apparition d'une résistance.	L'utilisation d'autres antagonistes des récepteurs de l'endothéline peut être envisagée.
ANTICOAGULANTS		
Dabigatran	Interaction avec les composants de Stribild non étudiée. La co-administration avec Stribild peut augmenter les concentrations plasmatiques du dabigatran avec des effets similaires à ceux observés avec d'autres inhibiteurs puissants de la P-gp.	La co-administration de Stribild avec le dabigatran est contre-indiquée.
Apixaban Rivaroxaban Edoxaban	Interaction avec les composants de Stribild non étudiée. La co-administration avec Stribild peut provoquer une augmentation des concentrations plasmatiques de l'AOD, ce qui peut induire un risque hémorragique accru.	La co-administration de l'apixaban, du rivaroxaban ou de l'edoxaban avec Stribild n'est pas recommandée.
Warfarine	Interaction avec les composants de Stribild non étudiée. Les concentrations de warfarine peuvent être modifiées en cas de co-administration avec Stribild.	Une surveillance du rapport normalisé international (INR) est recommandée en cas de co-administration avec Stribild. La surveillance de l'INR doit être poursuivie pendant les premières semaines suivant l'arrêt du traitement par Stribild.
ANTIPLAQUETTAIRES		
Clopidogrel	Interaction avec les composants de Stribild non étudiée. La co-administration de clopidogrel avec le cobicistat devrait diminuer les concentrations plasmatiques du métabolite actif du clopidogrel, ce qui est susceptible de réduire l'activité antiplaquettaire du clopidogrel.	La co-administration de clopidogrel avec Stribild n'est pas recommandée.
Prasugrel	Interaction avec les composants de Stribild non étudiée. Stribild ne devrait pas avoir un effet cliniquement significatif sur les concentrations plasmatiques du métabolite actif du prasugrel.	Aucune adaptation de la posologie du prasugrel n'est nécessaire.
ANTICONVULSIVANTS		

Carbamazépine (200 mg 2x/jour)/Elvitégravir (150 mg 1x/jour)/Cobicistat (150 mg 1x/jour)	La co-administration de carbamazépine, un puissant inducteur du CYP3A, peut provoquer une baisse significative des concentrations plasmatiques de cobicistat et d'elvitégravir et, par conséquent, une perte de l'effet thérapeutique, ainsi que l'apparition d'une résistance. Carbamazépine : ASC : ↑ 43 % C_{min} : ↑ 51 % C_{max} : ↑ 40 % Elvitégravir : ASC : ↓ 69 % C_{min} : ↓ 97 % C_{max} : ↓ 45 % Cobicistat : ASC : ↓ 84 % C_{min} : ↓ 90 % C_{max} : ↓ 72 % Carbamazépine-10,11-époxide : ASC : ↓ 35 % C_{min} : ↓ 41 % C_{max} : ↓ 27 %	La co-administration de Stribild et de carbamazépine, de phénobarbital ou de phénytoïne est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
BÉTA-AGONISTES INHALÉS		
Salmétérol	Interaction avec les composants de Stribild non étudiée. La co-administration avec Stribild peut provoquer une augmentation des concentrations plasmatiques de salmétérol, laquelle est associée à un risque potentiel de réactions graves et/ou pouvant mettre en jeu le pronostic vital.	L'administration concomitante de salmétérol et de Stribild n'est pas recommandée.
INHIBITEURS DE LA HMG CO-A RÉDUCTASE		
Rosuvastatine (dose unique de 10 mg)/Elvitégravir (dose unique de 150 mg)/Cobicistat (dose unique de 150 mg)	Elvitégravir : ASC : ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔ Rosuvastatine : ASC : ↑ 38 % C_{min} : ND C_{max} : ↑ 89 %	Les concentrations de rosuvastatine augmentent de façon transitoire lorsqu'elle est co-administrée avec de l'elvitégravir et du cobicistat. Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie lorsque la rosuvastatine est administrée en association avec Stribild.
Atorvastatine (dose unique de 10 mg)/Elvitégravir (150 mg 1x/jour)/Cobicistat (150 mg 1x/jour)/Emtricitabine (200 mg 1x/jour)/Ténofovir alafénamide (10 mg 1x/jour)	Atorvastatine : ASC : ↑160 % C_{min} : NC C_{max} : ↑132 % Elvitégravir : ASC : ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔	Les concentrations d'atorvastatine augmentent lorsqu'elle est co-administrée avec de l'elvitégravir et du cobicistat. Commencer par la dose d'atorvastatine la plus faible possible sous étroite surveillance en cas de co-administration avec Stribild.
Pitavastatine	Interaction avec les composants de Stribild non étudiée. Les concentrations de pitavastatine peuvent augmenter en cas de co-administration avec de l'elvitégravir et du cobicistat.	Des précautions sont nécessaires lorsque Stribild est administré en association avec de la pitavastatine.
Pravastatine Fluvastatine	Interaction avec les composants de Stribild non étudiée. Les concentrations de ces inhibiteurs de la HMG Co-A réductase devraient augmenter de façon transitoire en cas de co-administration avec de l'elvitégravir et du cobicistat.	Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie lorsqu'ils sont administrés en association avec Stribild.

Lovastatine Simvastatine	Interaction avec les composants de Stribild non étudiée.	La co-administration de Stribild et de lovastatine ou de simvastatine est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
INHIBITEURS DE LA PHOSPHODIESTÉRASE DE TYPE 5 (PDE-5)		
Sildénafil Tadalafil Vardénafil	Interaction avec les composants de Stribild non étudiée. Les inhibiteurs de la PDE-5 sont principalement métabolisés par le CYP3A. La co-administration avec Stribild peut provoquer une augmentation des concentrations plasmatiques de sildénafil et de tadalafil qui peut être à l'origine d'effets indésirables associés aux inhibiteurs de la PDE-5.	La co-administration de Stribild et de sildénafil, utilisé pour traiter l'hypertension artérielle pulmonaire, est contre-indiquée. Il faut être prudent et envisager une diminution de la dose lorsque Stribild est administré en association avec du tadalafil, utilisé pour traiter l'hypertension artérielle pulmonaire. Pour le traitement du dysfonctionnement érectile, il est recommandé d'utiliser les doses suivantes en cas de co-administration avec Stribild : une dose unique de sildénafil inférieure ou égale à 25 mg en 48 heures, de vardénafil inférieure ou égale à 2,5 mg en 72 heures ou de tadalafil inférieure ou égale à 10 mg en 72 heures.
ANTIDÉPRESSEURS		
Escitalopram Trazodone	Interaction avec les composants de Stribild non étudiée. Les concentrations de trazodone peuvent augmenter en cas de co-administration avec du cobicistat.	Il est recommandé de faire un dosage précis de l'antidépresseur et de surveiller sa réponse.
IMMUNOSUPPRESSEURS		
Ciclosporine Sirolimus Tacrolimus	Interaction avec les composants de Stribild non étudiée. Les concentrations de ces immunosuppresseurs peuvent augmenter en cas de co-administration avec du cobicistat.	Une surveillance thérapeutique est recommandée en cas de co-administration avec Stribild.
SÉDATIFS/HYPNOTIQUES		
Buspirone Clorazépate Diazépam Estazolam Flurazépam Midazolam par voie orale Triazolam Zolpidem	Interaction avec les composants de Stribild non étudiée. Le midazolam et le triazolam sont principalement métabolisés par le CYP3A. La co-administration avec Stribild peut provoquer une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments, laquelle peut être associée à un risque de réactions graves et/ou pouvant mettre en jeu le pronostic vital.	L'administration de midazolam par voie orale et de triazolam est contre-indiquée chez les patients sous Stribild (voir rubrique 4.3). Dans le cas d'autres sédatifs/hypnotiques, il peut être nécessaire de réduire la dose et il est recommandé de surveiller leur concentration.
ANTIGOUTTEUX		
Colchicine	Interaction avec les composants de Stribild non étudiée. La co-administration avec Stribild peut provoquer une augmentation des concentrations plasmatiques de ce médicament.	Il peut être nécessaire de réduire la dose de colchicine. Stribild ne doit pas être co-administré avec de la colchicine chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique.

NA = non applicable
NC = non calculé
AOD = anticoagulant oral direct
1 Lorsque l'on dispose de données issues d'études d'interactions médicamenteuses.
2 Études réalisées avec de l'elvitégravir boosté par le ritonavir.
3 Il s'agit de médicaments appartenant à la même classe pour lesquels des interactions similaires pourraient être attendues/prédites.
4 Étude menée avec Stribild.
5 Principal métabolite circulant du sofosbuvir.

6 Étude menée avec 100 mg de voxilaprévir supplémentaires afin d'obtenir des expositions au voxilaprévir attendues chez les patients infectés par le VHC.
7 Étude menée avec emtricitabine/ténofovir disoproxil + darunavir (800 mg) + ritonavir (100 mg).
8 Étude menée avec le comprimé d'association fixe elvitégravir/cobicistat/emtricitabine//ténofovir alafénamide.

Études menées avec d'autres médicaments

Selon les études d'interactions médicamenteuses menées avec les composants de Stribild, aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'a été observée ou n'est à prévoir entre les composants de Stribild et les médicaments suivants : entécavir, famciclovir, famotidine, oméprazole, ribavirine et sertraline.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer / contraception chez les hommes et les femmes

L'utilisation de Stribild doit s'accompagner d'une méthode de contraception efficace (voir rubrique 4.5).

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées (moins de 300 grossesses) sur l'utilisation de Stribild chez la femme enceinte. Cependant, un grand nombre de données chez la femme enceinte (plus de 1 000 grossesses) n'a mis en évidence aucune malformation ni effet toxique pour le fœtus ou le nouveau-né associé à l'emtricitabine et au ténofovir disoproxil.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects en termes de toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Il a été montré qu'un traitement par cobicistat et elvitégravir au cours des deuxième et troisième trimestres de grossesse entraîne une exposition plus faible à l'elvitégravir (voir rubrique 5.2). Les concentrations en cobicistat diminuent et peuvent ne pas produire un effet booster suffisant. La réduction importante de l'exposition à l'elvitégravir peut entraîner un échec virologique et un risque accru de transmission de l'infection par le VIH de la mère à l'enfant. Par conséquent, un traitement par Stribild ne doit pas être instauré pendant la grossesse et le traitement antirétroviral des femmes ayant débuté une grossesse pendant un traitement par Stribild doit être changé (voir rubrique 4.4).

Allaitement

On ne sait pas si l'elvitégravir ou le cobicistat sont excrétés dans le lait maternel. Il a été montré que l'emtricitabine et le ténofovir sont excrétés dans le lait maternel. Les études effectuées chez l'animal ont montré que l'elvitégravir, le cobicistat et le ténofovir sont excrétés dans le lait. Il n'existe pas de données suffisantes sur les effets de l'elvitégravir, du cobicistat, de l'emtricitabine et du ténofovir disoproxil chez les nouveau-nés/nourrissons. Par conséquent, Stribild 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 Stribild sur la fertilité chez l'être humain n'est actuellement disponible. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères de l'elvitégravir, du cobicistat, de l'emtricitabine ou du ténofovir disoproxil sur la fertilité.

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

Stribild n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients doivent toutefois être informés que des sensations vertigineuses, de la fatigue et des insomnies ont été rapportées au cours de traitements par Stribild.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité d'emploi

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés et dont la relation au traitement par Stribild a été considérée comme possible ou probable au cours des études cliniques menées sur 144 semaines chez des patients adultes naïfs de tout traitement étaient des nausées (16 %) et des diarrhées (12 %).

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec Stribild au cours des études cliniques menées sur 48 semaines chez des patients

adultes virologiquement contrôlés étaient : nausées (3 % à 5 %) et fatigue (6 %).

De rares cas d'effets indésirables de type insuffisance rénale, atteinte rénale et des événements peu fréquents de tubulopathie rénale proximale (y compris syndrome de Fanconi), entraînant parfois des anomalies osseuses (pouvant dans de rares cas favoriser la survenue de fractures), ont été rapportés chez des patients recevant du ténofovir disoproxil. Il est recommandé de surveiller la fonction rénale chez les patients recevant Stribild (voir rubrique 4.4).

L'arrêt du traitement par Stribild chez les patients co-infectés par le VIH et le VHB peut être associé à une exacerbation aiguë sévère de l'hépatite (voir rubrique 4.4).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés avec Stribild lors des études cliniques de phase 3 GS-US-236-0102 et GS-US-236-0103, ainsi que les effets indésirables du traitement à base d'emtricitabine et de ténofovir disoproxil en association avec d'autres antirétroviraux lors d'études cliniques et après commercialisation, sont présentés dans le tableau 2 ci-dessous par classe de systèmes d'organes et fréquence la plus élevée qui ait été observée. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. On distingue les effets indésirables très fréquents (cas rapportés ≥ 1/10), fréquents (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquents (≥ 1/1 000, < 1/100) ou rares (≥ 1/10 000, < 1/1 000).

Tableau 2 : Tableau récapitulatif des effets indésirables associés à Stribild d'après les études cliniques de phase 3 GS-US-236-0102 et GS-US-236-0103 et des effets indésirables du traitement à base d'emtricitabine et de ténofovir disoproxil en association avec d'autres antirétroviraux lors d'études cliniques et après commercialisation

Fréquence	**Effet indésirable**
Affections hématologiques et du système lymphatique :	
Fréquent :	neutropénie[1]
Peu fréquent :	anémie[1,2]
Affections du système immunitaire :	
Fréquent :	réaction allergique[1]
Troubles du métabolisme et de la nutrition :	
Très fréquent :	hypophosphatémie[1,3]
Fréquent :	hyperglycémie[1], hypertriglycéridémie[1], diminution de l'appétit
Peu fréquent :	hypokaliémie [1,3]
Rare :	acidose lactique [1]
Affections psychiatriques :	
Fréquent :	insomnie, rêves anormaux
Peu fréquent :	idées suicidaires et tentative de suicide (chez les patients présentant des antécédents de dépression ou de maladie psychiatrique), dépression
Affections du système nerveux :	
Très fréquent :	céphalées, sensations vertigineuses
Affections gastro-intestinales :	
Très fréquent :	diarrhées, vomissements, nausées
Fréquent :	élévation de l'amylase, y compris de l'amylase pancréatique[1], élévation de la lipase sérique[1], douleurs abdominales, dyspepsie, constipation, distension abdominale[1], flatulences
Peu fréquent :	pancréatite[1]
Affections hépatobiliaires :	
Fréquent :	augmentation des transaminases[1], hyperbilirubinémie[1]
Rare :	stéatose hépatique[1], hépatite[1]

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :	
Très fréquent :	rash
Fréquent :	éruption vésiculo-bulleuse[1], éruption pustuleuse[1], éruption maculopapuleuse[1], prurit[1], urticaire[1], dyschromie cutanée (augmentation de la pigmentation)[1,2]
Peu fréquent :	angiœdème[1]
Affections musculo-squelettiques et systémiques :	
Très fréquent :	élévation de la créatine kinase[1]
Fréquent :	diminution de la densité minérale osseuse
Peu fréquent :	rhabdomyolyse[1,3], faiblesse musculaire[1,3]
Rare :	ostéomalacie (se manifestant par des douleurs osseuses et pouvant dans de rares cas favoriser la survenue de fractures)[1,3,5], myopathie[1,3]
Affections du rein et des voies urinaires :	
Fréquent :	élévation de la créatininémie[4]
Peu fréquent :	insuffisance rénale [4], tubulopathie rénale proximale, y compris syndrome de Fanconi acquis[4], protéinurie
Rare :	nécrose tubulaire aiguë [1], néphrite (y compris néphrite interstitielle aiguë)[1,5], diabète insipide néphrogénique[1]
Troubles généraux et anomalies au site d'administration :	
Très fréquent :	asthénie[1]
Fréquent :	douleur[1], fatigue

[1] Cet effet indésirable n'a pas été observé lors des études cliniques de phase 3 menées sur Stribild, mais il a été identifié lors d'études cliniques ou après commercialisation pour l'emtricitabine ou le ténofovir disoproxil en association avec d'autres antirétroviraux.
[2] Les anémies ont été fréquentes et les dyschromies cutanées (augmentation de la pigmentation) ont été très fréquentes lors de l'administration d'emtricitabine à des patients pédiatriques.
[3] Cet effet indésirable peut survenir à la suite d'une tubulopathie rénale proximale. En dehors de cette situation, il n'est pas considéré comme étant associé de manière causale au ténofovir disoproxil.
[4] Voir rubrique 4.8, Description de certains effets indésirables particuliers pour plus de précisions.
[5] Cet effet indésirable a été identifié dans le cadre de la pharmacovigilance depuis la commercialisation de l'emtricitabine ou du ténofovir disoproxil mais n'a pas été observé lors des études cliniques randomisées contrôlées menées chez des adultes ou des études cliniques menées sur l'emtricitabine chez des patients pédiatriques infectés par le VIH, ni lors des études cliniques randomisées contrôlées menées sur le ténofovir disoproxil ou dans le cadre du programme d'accès étendu au ténofovir disoproxil. La catégorie de fréquence a été estimée d'après un calcul statistique basé sur le nombre total de patients exposés à l'emtricitabine lors des études cliniques randomisées contrôlées (n = 1 563) ou au ténofovir disoproxil dans les études cliniques randomisées contrôlées et dans le cadre du programme d'accès étendu (n = 7 319).

Description de certains effets indésirables particuliers

Insuffisance rénale
La tubulopathie rénale proximale s'est généralement résolue ou améliorée après l'arrêt du ténofovir disoproxil. Cependant, chez certains patients, la diminution de la clairance de la créatinine ne s'est pas totalement résolue malgré l'arrêt du ténofovir disoproxil. Les patients présentant un risque d'insuffisance rénale (comme les patients présentant déjà des facteurs de risque rénaux, un stade avancé de la maladie liée au VIH ou ceux recevant un traitement concomitant par des médicaments néphrotoxiques), présentent un risque plus élevé de récupération incomplète de la fonction rénale malgré l'arrêt du ténofovir disoproxil (voir rubrique 4.4).

Dans les études cliniques menées avec Stribild pendant 144 semaines, 13 (1,9 %) sujets du groupe Stribild (n = 701) et 8 (2,3 %) sujets du groupe ATV/r+FTC/ténofovir disoproxil (n = 355) ont interrompu la prise du traitement de l'étude en raison d'un effet indésirable au niveau rénal. Parmi ces interruptions, 7 dans le groupe Stribild et 1 dans le groupe ATV/r+FTC/ténofovir disoproxil se sont produites au cours des 48 premières semaines. Les types d'effets indésirables observés avec Stribild au niveau rénal correspondent à ceux déjà observés avec le ténofovir disoproxil. Chez quatre (0,6 %) sujets ayant reçu Stribild, les analyses biologiques ont évoqué une tubulopathie proximale ayant mené à l'interruption de Stribild au cours des 48 premières semaines. Aucun cas supplémentaire de tubulopathie rénale proximale n'a été signalé entre la semaine 48 et la semaine 144. Deux des quatre sujets avaient une insuffisance rénale (c'est-à-dire une clairance de la créatinine estimée inférieure à 70 ml/min) à l'inclusion. Chez ces 4 sujets, les analyses biologiques évocatrices d'une tubulopathie proximale se sont améliorées, sans conséquences cliniques, dès l'interruption de Stribild. Cependant, elles ne sont redevenues complètement normales chez aucun des sujets. Chez trois (0,8 %) sujets ayant reçu le traitement ATV/r+FTC/ténofovir disoproxil, les analyses biologiques ont évoqué une tubulopathie rénale proximale ayant mené à l'interruption du traitement ATV/r+FTC/ténofovir disoproxil après la semaine 96 (voir rubrique 4.4).

Il a été démontré que le cobicistat contenu dans Stribild provoque une diminution de la clairance de la créatinine estimée, due à l'inhibition de la sécrétion tubulaire de la créatinine, sans effet sur la fonction glomérulaire rénale. Dans les études GS-US-236-0102 et GS-US-236-0103, des diminutions de la clairance de la créatinine estimée se sont produites précocement après l'instauration du traitement par Stribild, après quoi elles se sont stabilisées. Au bout de 144 semaines de traitement, la variation moyenne du débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) selon la formule de

Cockcroft-Gault était de -14,0 ± 16,6 ml/min pour Stribild, -1,9 ± 17,9 ml/min pour EFV/FTC/ténofovir disoproxil et -9,8 ± 19,4 ml/min pour ATV/r+FTC/ténofovir disoproxil.

Acidose lactique
Des cas d'acidose lactique ont été rapportés avec le ténofovir disoproxil seul ou en association avec d'autres antirétroviraux. Les patients présentant des facteurs de prédisposition tels que les patients atteints d'une maladie hépatique décompensée ou les patients recevant un traitement concomitant connu pour induire une acidose lactique ont un risque accru de présenter une acidose lactique sévère au cours d'un traitement par ténofovir disoproxil, incluant des issues fatales.

Paramètres métaboliques
Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peuvent 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 évènements 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).

Population pédiatrique

Études avec Stribild
La sécurité d'emploi de Stribild a été évaluée pendant 48 semaines chez 50 patients pédiatriques infectés par le VIH-1 âgés de 12 à moins de 18 ans, naïfs de tout traitement, lors d'une étude clinique en ouvert (GS-US-236-0112, voir rubrique 5.1). Dans cette étude, le profil de sécurité de Stribild était similaire à celui observé chez les adultes (voir rubrique 4.8, *Tableau récapitulatif des effets indésirables*). Parmi les 50 patients pédiatriques ayant reçu Stribild, l'augmentation moyenne de la DMO entre l'inclusion et la semaine 48 était de + 0,68 % pour le rachis lombaire et de + 0,77 % pour l'ensemble du corps sans la tête. La variation moyenne des Z-scores de la DMO (ajustés en fonction de la taille et de l'âge) entre l'inclusion et la semaine 48 était de -0,09 pour le rachis lombaire et de -0,12 pour l'ensemble du corps sans la tête.

Études avec l'emtricitabine
L'évaluation des effets indésirables associés à l'emtricitabine est basée sur les résultats de trois études pédiatriques (n = 169) réalisées chez des patients pédiatriques infectés par le VIH âgés de 4 mois à 18 ans traités par l'emtricitabine en association avec d'autres agents antirétroviraux, naïfs de tout traitement (n = 123) ou ayant reçu un traitement antérieur (n = 46). En plus des effets indésirables observés chez les adultes, une anémie (9,5 %) et une dyschromie cutanée (31,8 %) ont été observées plus fréquemment lors des études cliniques réalisées chez les patients pédiatriques que chez les adultes (voir rubrique 4.8, *Tableau récapitulatif des effets indésirables*).

Études avec le ténofovir disoproxil
L'évaluation des effets indésirables associés au ténofovir disoproxil est basée sur deux études randomisées (études GS-US-104-0321 et GS-US-104-0352) réalisées chez 184 patients pédiatriques (âgés de 2 à moins de 18 ans) infectés par le VIH-1, ayant reçu pendant 48 semaines en association avec d'autres agents antirétroviraux, un traitement comprenant le ténofovir disoproxil (n = 93) ou par un placebo/comparateur actif (n = 91) (voir rubrique 5.1). Les effets indésirables observés chez les patients pédiatriques ayant reçu le traitement par le ténofovir disoproxil étaient comparables à ceux observés dans les études cliniques avec le ténofovir disoproxil chez l'adulte (voir rubrique 4.8, *Tableau récapitulatif des effets indésirables*).

Des diminutions de la DMO ont été observées chez les patients pédiatriques. Chez les adolescents infectés par le VIH-1 (âgés de 12 à moins de 18 ans), les Z-scores de la DMO observés chez les sujets ayant reçu du ténofovir disoproxil étaient plus bas que ceux observés chez les sujets ayant reçu un placebo. Chez les enfants infectés par le VIH-1 (âgés de 2 à 15 ans), les Z-scores de la DMO observés chez les sujets dont le traitement a été changé pour le ténofovir disoproxil étaient plus bas que ceux observés chez les sujets qui ont poursuivi leur traitement par stavudine ou zidovudine (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Dans l'étude GS-US-104-0352, 89 patients pédiatriques avec un âge médian de 7 ans (intervalle : 2 à 15 ans) ont été exposés au ténofovir disoproxil pendant une durée médiane de 331 semaines. Huit des 89 patients (9,0 %) ont arrêté le médicament de l'étude en raison d'événements indésirables rénaux. Cinq patients (5,6 %) ont présenté des analyses biologiques cliniquement évocatrices d'une tubulopathie rénale proximale, 4 d'entre eux ont arrêté le traitement par le ténofovir disoproxil. Sept patients ont présenté des valeurs du débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé comprises entre 70 et 90 ml/min/1,73 m^2. Parmi eux, 3 patients ont présenté une diminution cliniquement significative du DFG estimé au cours du traitement qui s'est améliorée après l'arrêt du traitement par le ténofovir disoproxil.

Les données de sécurité d'emploi actuellement disponibles chez les enfants âgés de moins de 12 ans sont insuffisantes. L'utilisation de Stribild n'est pas recommandée dans cette population (voir rubrique 4.2).

Autre(s) population(s) particulière(s)

Patients présentant une insuffisance rénale
Le ténofovir disoproxil pouvant provoquer une toxicité rénale, il est recommandé de surveiller étroitement la fonction rénale chez les adultes présentant une insuffisance rénale traités par Stribild (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.2). L'utilisation de Stribild n'est pas recommandée chez les patients pédiatriques insuffisants rénaux (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Exacerbation de l'hépatite après l'arrêt du traitement
Chez les patients infectés par le VIH et co-infectés par le VHB, des manifestations cliniques et biologiques de l'hépatite ont été observées après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4).

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) et un traitement symptomatique adapté devra au besoin être mis en œuvre.

Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas de surdosage de Stribild. Comme l'elvitégravir et le cobicistat sont hautement liés aux protéines plasmatiques, il est peu probable qu'ils puissent être éliminés de manière significative par hémodialyse ou dialyse péritonéale. On peut éliminer jusqu'à 30 % de la dose d'emtricitabine et environ 10 % de la dose de ténofovir par hémodialyse. On ignore si l'emtricitabine ou le ténofovir peuvent être éliminés par dialyse péritonéale.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antiviraux à usage systémique ; antiviraux pour le traitement de l'infection par le VIH, association de substances.
Code ATC : J05AR09.

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques

L'elvitégravir est un inhibiteur de transfert de brin de l'intégrase (INSTI, *integrase strand transfer inhibitor*) du VIH-1. L'intégrase est une enzyme codée par le VIH-1 nécessaire à la réplication virale. L'inhibition de l'intégrase empêche l'ADN du VIH-1 de s'intégrer dans l'ADN du génome hôte, bloquant ainsi la formation du provirus du VIH-1 et la propagation de l'infection virale.

Le cobicistat est un inhibiteur sélectif de la sous-famille du CYP3A des cytochromes P450. L'inhibition par le cobicistat du métabolisme médié par le CYP3A augmente l'exposition systémique aux substrats du CYP3A, comme l'elvitégravir, dont la biodisponibilité est limitée et la demi-vie écourtée en raison de leur métabolisme CYP3A-dépendant.

L'emtricitabine est un analogue nucléosidique de la cytidine. Le ténofovir disoproxil est converti *in vivo* en ténofovir, un analogue nucléosidique monophosphate (nucléotide) de l'adénosine monophosphate. L'emtricitabine et le ténofovir sont tous deux dotés d'une activité spécifique sur le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1 et VIH-2) et sur le virus de l'hépatite B.

L'emtricitabine et le ténofovir sont phosphorylés par des enzymes cellulaires pour former respectivement l'emtricitabine triphosphate et le ténofovir diphosphate. Des études *in vitro* ont montré que l'emtricitabine et le ténofovir pouvaient être totalement phosphorylés lorsqu'ils sont tous les deux présents dans les cellules. L'emtricitabine triphosphate et le ténofovir diphosphate inhibent de façon compétitive la transcriptase inverse du VIH-1, aboutissant à l'arrêt de l'élongation de la chaîne d'ADN.

L'emtricitabine triphosphate et le ténofovir diphosphate sont de faibles inhibiteurs des ADN polymérases de mammifères et aucun signe de toxicité mitochondriale n'a été observé *in vitro* et *in vivo*.

Activité antivirale *in vitro*

L'elvitégravir, l'emtricitabine et le ténofovir en association double ou triple ont présenté une activité synergique en culture cellulaire. La synergie antivirale a été maintenue pour l'elvitégravir, l'emtricitabine et le ténofovir en présence de cobicistat. Aucun antagonisme n'a été observé pour aucune de ces associations.

L'activité antivirale de l'elvitégravir sur des isolats cliniques et de laboratoire du VIH-1 a été évaluée sur des cellules lymphoblastoïdes, des monocytes/macrophages et des lymphocytes du sang périphérique, avec des valeurs de concentration efficace à 50% (CE_{50}) comprises entre 0,02 et 1,7 nM. L'elvitégravir a présenté une activité antivirale en culture cellulaire contre les sous-types A, B, C, D, E, F, G et O du VIH-1 (valeurs de CE_{50} comprises entre 0,1 et 1,3 nM) et a montré une activité contre le VIH-2 (CE_{50} de 0,53 nM).

Le cobicistat n'a pas d'activité anti-VIH détectable et n'a pas d'activité antagoniste ou agoniste sur les effets antiviraux de l'elvitégravir, de l'emtricitabine ou du ténofovir.

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 les cellules mononucléées du sang périphérique. 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 spécifique contre le VIH-2 (valeurs de CE_{50} comprises entre 0,007 et 1,5 µM).

L'activité antivirale du ténofovir sur des isolats cliniques et de laboratoire du VIH-1 a été évaluée sur des lignées de cellules lymphoblastoïdes, des monocytes/macrophages primaires et des lymphocytes du sang périphérique. Les valeurs de CE_{50} du ténofovir étaient comprises entre 0,04 et 8,5 µM. Le ténofovir a présenté une activité antivirale en culture cellulaire contre les sous-types A, B, C, D, E, F, G et O du VIH-1 (valeurs de CE_{50} comprises entre 0,5 et 2,2 µM) et une activité spécifique contre le VIH-2 (valeurs de CE_{50} comprises entre 1,6 et 5,5 µM).

Résistance

En culture cellulaire
Une résistance à l'emtricitabine ou au ténofovir a été observée *in vitro* et chez certains patients infectés par le VIH-1 à la suite de la survenue de la mutation M184V ou M184I de la transcriptase inverse, conférant une résistance à l'emtricitabine, ou de la mutation K65R au niveau de la transcriptase inverse, conférant une résistance au ténofovir. De plus, une mutation K70E de la transcriptase inverse du VIH–1 a été sélectionnée dans la pratique clinique par le ténofovir disoproxil et celle-ci a entraîné une diminution de faible niveau de la sensibilité à l'abacavir, à l'emtricitabine, au ténofovir et à la lamivudine.

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. La mutation K65R peut également être sélectionnée par l'abacavir, la stavudine ou la didanosine ; elle se traduit par une diminution de la sensibilité à ces agents, ainsi qu'à la lamivudine, à l'emtricitabine et au ténofovir. Le ténofovir disoproxil ne doit pas être administré chez les patients infectés par une souche de VIH-1 porteuse de la mutation K65R.

Les patients dont le VIH-1 comportait au moins 3 mutations associées aux analogues de la thymidine (TAMs), dont les mutations M41L ou L210W de la transcriptase inverse, ont présenté une sensibilité réduite au traitement par le ténofovir disoproxil.

Des isolats du VIH-1 présentant une diminution de la sensibilité à l'elvitégravir ont été sélectionnés en culture cellulaire. La diminution de la sensibilité à l'elvitégravir était, le plus souvent, associée aux mutations T66I, E92Q et Q148R de l'intégrase. D'autres mutations de l'intégrase ont été observées en culture cellulaire : H51Y, F121Y, S147G, S153Y, E157Q et R263K. Une résistance croisée à l'elvitégravir a été observée sur le VIH-1 comportant les mutations T66A/K, Q148H/K et N155H induites par le raltégravir. Les mutations primaires associées au raltégravir/elvitégravir n'affectent pas la sensibilité *in vitro* au dolutégravir en tant que mutations uniques et la présence supplémentaire de mutations secondaires (à l'exception de Q148) n'entraînent pas non plus de changements pertinents de l'indice de résistance dans des expériences de mutagenèse dirigée.

Aucune apparition de résistance au cobicistat ne peut être démontrée au sein du VIH-1 *in vitro* en raison de son manque d'activité antivirale.

Une résistance croisée importante a été observée entre la plupart des isolats du VIH-1 résistants à l'elvitégravir et le raltégravir, et entre les isolats résistants à l'emtricitabine et la lamivudine. Chez les patients n'ayant pas répondu au traitement par Stribild et qui étaient porteurs d'un VIH-1 avec émergence de mutations à l'origine d'une résistance à Stribild, le virus est resté sensible à tous les IP, à tous les INNTI et à la plupart des autres INTI.

Chez les patients naïfs de traitement
Dans une analyse combinée portant sur des patients naïfs de tout traitement antirétroviral recevant un traitement par Stribild dans les études de phase 3 GS-US-236-0102 et GS-US-236-0103 jusqu'à la semaine 144, un génotypage a été effectué sur les isolats plasmatiques de VIH-1 issus de tous les patients présentant un échec virologique confirmé ou un taux d'ARN du VIH-1 > 400 copies/ml au moment de l'échec virologique, à la semaine 48, à la semaine 96, à la semaine 144 ou au moment de l'arrêt précoce du médicament à l'étude. À partir de la semaine 144, on a observé l'apparition d'une ou de plusieurs mutations primaires associée(s) à la résistance à l'elvitégravir, à l'emtricitabine ou au ténofovir chez 18 des 42 patients pour lesquels des données génotypiques obtenues à partir d'isolats prélevés à l'initiation de l'étude et au moment de l'échec thérapeutique du traitement par Stribild étaient évaluables (2,6 %, 18 patients sur 701). Parmi les 18 patients chez lesquels une résistance virale est apparue, cette apparition s'est produite jusqu'à la semaine 48 chez 13 d'entre eux, entre la semaine 48 et la semaine 96 chez 3 d'entre eux et entre la semaine 96 et la semaine 144 de traitement chez 2 d'entre eux. Les mutations rencontrées étaient M184V/I (n = 17) et K65R (n = 5) de la transcriptase inverse et E92Q (n = 9), N155H (n = 5), Q148R (n = 3), T66I (n = 2) et T97A (n = 1) de l'intégrase. Dans des cas isolés, d'autres mutations de l'intégrase sont apparues en plus d'une mutation primaire à l'origine de la résistance à l'INSTI : H51Y, L68V, G140C, S153A, E157Q et G163R. La plupart des patients ayant développé des mutations à l'origine d'une résistance à l'elvitégravir ont développé des mutations à l'origine d'une résistance à la fois à l'emtricitabine et à l'elvitégravir. Dans l'analyse phénotypique des isolats issus des patients de la population de l'analyse de résistance, 13 patients (31 %) avaient des isolats du VIH-1 présentant une réduction de la sensibilité à l'elvitégravir, 17 patients (40 %) avaient une réduction de la sensibilité à l'emtricitabine et 2 patients (5 %) avaient une réduction de la sensibilité au ténofovir.

Dans l'étude GS-US-236-0103, 27 patients traités par Stribild présentaient un VIH-1 porteur de la mutation K103N associée aux INNTI dans la transcriptase inverse à l'inclusion. Ils avaient un taux de succès virologique (82 % à la semaine 144) similaire à celui de la population globale (78 %), et n'ont présenté aucune émergence de résistance à l'elvitégravir, à l'emtricitabine ou au ténofovir de leur VIH-1.

Chez les patients virologiquement contrôlés
Aucune émergence de résistance à Stribild n'a été observée au cours des études cliniques menées chez des patients virologiquement contrôlés ayant changé de traitement après un traitement à base d'un inhibiteur de protéase boosté par le ritonavir (IP + RTV) (étude GS–US–236–0115), d'un INNTI (étude GS–US–236–0121) ou de raltégravir (RAL) (étude GS–US–236–0123).

Vingt patients de ces études qui ont changé de traitement pour Stribild étaient déjà porteurs de la mutation K103N associée aux INNTI dans leur génotype avant de débuter le traitement antirétroviral initial. Le contrôle virologique a été maintenu pendant 48 semaines chez 18 de ces 20 patients. En raison d'une violation du protocole, deux patients historiquement porteurs de la mutation K103N ont interrompu le traitement prématurément bien qu'ils présentaient un taux d'ARN du VIH–1 < 50 copies/ml.

Expérience clinique

Les données d'efficacité de Stribild chez les patients adultes infectés par le VIH–1 naïfs de tout traitement reposent sur l'analyse des données recueillies à la semaine 144 des 2 études randomisées de phase 3 réalisées en double aveugle avec comparateur actif (GS-US-236-0102 et GS-US-236-0103) (n = 1 408). Les données d'efficacité de Stribild chez les patients adultes infectés par le VIH–1 virologiquement contrôlés reposent sur l'analyse des données recueillies à la semaine 48 de deux études randomisées en ouvert (études GS–US–236–0115 et GS–US–236–0121) et d'une étude en ouvert à un bras unique (étude GS–US–236–0123) (n = 910 ; 628 ayant reçu Stribild).

Patients adultes infectés par le VIH-1 naïfs de tout traitement
Dans l'étude GS-US-236-0102, des patients adultes naïfs de tout traitement antirétroviral infectés par le VIH-1 ont reçu une dose quotidienne unique de Stribild ou une dose quotidienne unique de l'association fixe d'EFV/FTC/ténofovir disoproxil. Dans l'étude GS-US-236-0103, des patients adultes infectés par le VIH-1 et naïfs de tout traitement antirétroviral ont reçu une dose quotidienne unique de Stribild ou d'atazanavir boosté par le ritonavir (ATV/r) plus l'association fixe d'emtricitabine (FTC)/ténofovir disoproxil. Dans les deux études, le taux de réponse virologique a été évalué à la semaine 48 dans les deux bras de traitement. La réponse virologique était définie par l'obtention d'une charge virale indétectable (< 50 copies d'ARN du VIH-1/ml, analyse snapshot).

Les caractéristiques à l'inclusion et les résultats du traitement des deux études (GS-US-236-0102 et GS-US-236-0103) sont présentés dans les

Tableaux 3 et 4, respectivement.

Tableau 3 : Données démographiques et caractéristiques à l'inclusion des sujets adultes naïfs de tout traitement antirétroviral infectés par le VIH-1 participant aux études GS-US-236-0102 et GS-US-236-0103

	Étude GS-US-236-0102		Étude GS-US-236-0103	
	Stribild n = 348	EFV/FTC/ ténofovir disoproxil n = 352	Stribild n = 353	ATV/r + FTC/ ténofovir disoproxil n = 355
Données démographiques				
Âge moyen, années (intervalle)	38,0 (18-67)		38,0 (19-72)	
Sexe				
Masculin	89 %		90 %	
Féminin	11 %		10 %	
Origine ethnique				
Blanche	63 %		74 %	
Noire/Afro-américaine	28 %		17 %	
Asiatique	2 %		5 %	
Autre	7 %		4 %	
Caractéristiques de la maladie à l'inclusion[a]				
Moyenne du taux d'ARN plasmatique du VIH-1 à l'inclusion (intervalle), log_{10} copies/ml	4,8 (2,6-6,5)		4,8 (1,7-6,6)	
Pourcentage de sujets avec une charge virale > 100 000 copies/ml	33		40	
Moyenne du taux de CD4+ à l'inclusion (intervalle), x 10^6 cellules/l	386 (3-1 348)		370 (5-1 132)	
Pourcentage de sujets avec un taux de CD4+ ≤ 200 cellules/mm^3	13		13	

a Les patients ont été stratifiés selon le taux d'ARN du VIH-1 à l'inclusion dans les deux études.

Tableau 4 : Résultats virologiques du traitement randomisé des études GS-US-236-0102 et GS-US-236-0103 à la semaine 48 (analyse snapshot)[a] et à la semaine 144[b]

	Semaine 48				Semaine 144			
	Étude GS-US-236-0102		Étude GS-US-236-0103		Étude GS-US-236-0102		Étude GS-US-236-0103	
	Stribild n = 348	EFV/ FTC/ ténofovir disoproxil n = 352	Stribild n = 353	ATV/r + FTC/ ténofovir disoproxil n = 355	Stribild n = 348	EFV/ FTC/ ténofovir disoproxil n = 352	Stribild n = 353	ATV/r + FTC/ ténofovir disoproxil n = 355
Succès virologique ARN du VIH-1 < 50 copies/ml	88 %	84 %	90 %	87 %	80 %	75 %	78 %	75 %
Différence entre les traitements	3,6 % (IC 95 % = -1,6 %; 8,8 %)		3,0 % (IC 95 % = -1,9 %; 7,8 %)		4,9 % (IC 95 % = -1,3 %; 11,1 %)		3,1 % (IC 95 % = -3,2 %; 9,4 %)	
Échec virologique[c]	7 %	7 %	5 %	5 %	7 %	10 %	8 %	7 %
Absence de données virologiques dans la fenêtre de la semaine 48 ou 144								
Interruption de la prise du médicament de l'étude en raison de la survenue d'EI ou du décès du patient[d]	3 %	5 %	3 %	5 %	6 %	8 %	6 %	8 %
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[e]	2 %	3 %	2 %	3 %	5 %	7 %	8 %	9 %
Données manquantes dans la fenêtre mais traités par le médicament de l'étude	0 %	0 %	0 %	0 %	1 %	0 %	1 %	1 %

a La fenêtre de la semaine 48 est comprise entre le jour 309 et le jour 378 (inclus).
b La fenêtre de la semaine 144 est comprise entre le jour 967 et le jour 1 050 (inclus).
c Inclut les sujets avec ≥ 50 copies/ml dans la fenêtre de la semaine 48 ou de la semaine 144, les sujets ayant interrompu le traitement prématurément à cause d'une perte ou d'un manque d'efficacité, les sujets ayant interrompu le traitement pour des raisons sans rapport avec un effet indésirable, un décès, une perte ou un manque d'efficacité et qui avaient une charge virale ≥ 50 copies/ml au moment de l'interruption.
d Inclut les patients qui ont interrompu le traitement à cause d'un effet indésirable ou du décès à tout moment de l'étude, à partir du jour 1 et jusqu'à la fenêtre de la semaine 48, si cela a entraîné l'absence de données virologiques sur le traitement pendant cette période.
e Inclut les sujets ayant interrompu le traitement pour des raisons sans rapport avec un effet indésirable, un décès, une perte ou un manque d'efficacité ; par ex. : retrait du consentement, perte de vue lors du suivi, etc.

Stribild a atteint le critère de non-infériorité (obtention de < 50 copies d'ARN du VIH-1/ml) par rapport à l'association éfavirenz/emtricitabine/ ténofovir disoproxil et à l'association atazanavir/ritonavir + emtricitabine/ ténofovir disoproxil.

Dans l'étude GS-US-236-0102, l'augmentation moyenne des CD4+ entre l'inclusion et la semaine 48 était de 239 cellules/mm^3 chez les patients traités par Stribild et de 206 cellules/mm^3 chez les patients traités par EFV/FTC/ténofovir disoproxil. À la semaine 144, l'augmentation moyenne des CD4+ par rapport à l'inclusion était de 321 cellules/mm^3 chez les patients traités par Stribild et de 300 cellules/mm^3 chez les patients traités par EFV/FTC/ténofovir disoproxil. Dans l'étude GS-US-236-0103, l'augmentation moyenne des CD4+ entre l'inclusion et la semaine 48 était de 207 cellules/mm^3 chez les patients traités par Stribild et de 211 cellules/mm^3 chez les patients traités par ATV/r+FTC/ténofovir disoproxil. À la semaine 144, l'augmentation moyenne des CD4+ par rapport à l'inclusion était de 280 cellules/mm^3 chez les patients traités par Stribild et de 293 cellules/mm^3 chez les patients traités par ATV/r+FTC/ténofovir disoproxil.

Patients infectés par le VIH–1 virologiquement contrôlés
Dans l'étude GS-US-236-0115 et l'étude GS-US-236-0121, les patients devaient être sous leur premier ou deuxième traitement antirétroviral, ne pas avoir connu d'antécédents d'échec virologique, n'avoir aucune résistance actuelle ni d'antécédent de résistance aux antirétroviraux composant Stribild et être en succès virologique sous traitement par IP + RTV ou par INNTI en association avec FTC/ténofovir disoproxil (ARN du VIH-1 < 50 copies/ml) depuis au moins six mois avant la sélection. Les patients ont été randomisés selon un rapport de 2:1 pour changer de traitement pour Stribild ou poursuivre leur traitement antirétroviral initial (bras de traitement inchangé) pendant 48 semaines. Au cours de l'étude GS-US-236-0115, les taux de succès virologique ont été les suivants : 93,8 % sous Stribild (272 patients sur 290) et 87,1 % dans le bras de traitement inchangé (121 patients sur 139). L'augmentation moyenne des CD4+ entre l'inclusion et la semaine 48 était de 40 cellules/mm^3 chez les patients traités par Stribild et de 32 cellules/mm^3 chez les patients traités par IP+RTV+FTC/ténofovir disoproxil. Au cours de l'étude GS-US-236-0121, les taux de succès virologique ont été les suivants : 93,4 % sous Stribild (271 patients sur 290) et 88,1 % dans le bras de traitement inchangé (126 patients sur 143). L'augmentation moyenne des CD4+ entre l'inclusion et la semaine 48 était de 56 cellules/mm^3 chez les patients traités par Stribild et de 58 cellules/mm^3 chez les patients traités par INNTI+FTC/ténofovir disoproxil.

Dans l'étude GS-US-236-0123, les patients devaient avoir préalablement reçu uniquement du RAL en association avec FTC/ténofovir disoproxil comme premier traitement antirétroviral pendant au moins six mois. Les patients devaient être contrôlés virologiquement et stable depuis au moins six mois avant leur entrée dans l'étude, ne présenter aucune résistance actuelle ni aucun antécédent de résistance aux antirétroviraux composant Stribild et présenter un taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/ml lors de la sélection. L'ensemble des 48 patients ayant reçu au moins une dose de Stribild sont restés contrôlés virologiquement (ARN du VIH–1 < 50 copies/ml) jusqu'à la semaine 48. L'augmentation moyenne des CD4+ entre l'inclusion et la semaine 48 était de 23 cellules/mm^3.

Population pédiatrique

Études avec Stribild
L'efficacité et la sécurité de Stribild chez les patients pédiatriques infectés par le VIH-1 âgés de 12 à moins de 18 ans, naïfs de tout traitement, sont basées sur les analyses des données à 48 semaines de l'étude en ouvert à un bras unique GS-US-236-0112 (N = 50). L'âge moyen était de 15 ans (intervalle : 12 - 17 ans), 70 % étaient des garçons, 68 % des noirs, 28 % des asiatiques. À l'inclusion, la concentration plasmatique moyenne de l'ARN du VIH-1 était de 4,60 $\log_{10}$ copies/ml, le nombre moyen de lymphocytes CD4+ était de 399 cellules/mm^3 (intervalle : 133 - 734 cellules/mm^3) et le pourcentage moyen des CD4+ était de 20,9 % (intervalle : 4,5 % - 41,1 %). Vingt pourcent présentaient un taux > 100 000 copies/ml d'ARN du VIH-1 plasmatique à l'inclusion.

À la semaine 48, 44 des 50 adolescents (88 %) traités par Stribild ont obtenu un taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/ml et 4 ont obtenu un taux d'ARN du VIH-1 ≥ 50 copies/ml ; un patient a arrêté le traitement et 1 patient n'avait pas de donnée virologique à la semaine 48. La diminution moyenne de la concentration plasmatique de l'ARN du VIH-1 était de − 3,16 $\log_{10}$ copies/ml et l'augmentation moyenne du nombre de lymphocytes CD4+ était de 229 cellules/mm^3. Aucune émergence de résistance à Stribild n'a été détectée jusqu'à la semaine 48.

Études avec l'emtricitabine
Chez les nourrissons et les enfants âgés de plus de 4 mois, la majorité des patients prenant de l'emtricitabine ont atteint ou ont maintenu une suppression virologique complète pendant 48 semaines (89 % ont atteint un taux d'ARN du VIH 1 ≤ 400 copies/ml et 77 % ont atteint un taux d'ARN du VIH 1 ≤ 50 copies/ml).

Études avec le ténofovir disoproxil
Dans l'étude GS-US-104-0321, 87 patients infectés par le VIH-1 prétraités, âgés de 12 à < 18 ans, ont reçu pendant 48 semaines soit du ténofovir disoproxil (n = 45) soit un placebo (n = 42), en association avec un traitement de base optimisé. En raison des limitations de l'étude, le bénéfice du ténofovir disoproxil par rapport au placebo n'a pas été démontré sur la base des taux plasmatiques d'ARN du VIH-1 à la semaine 24.

Chez les patients traités par le ténofovir disoproxil ou le placebo, le Z-score moyen de densité minérale osseuse (DMO) était, à l'initiation du traitement, respectivement de -1,004 et -0,809 au niveau du rachis lombaire et de -0,866 et -0,584 pour l'ensemble du corps. Les variations moyennes du Z-score de DMO à la semaine 48 (fin de la phase en double-aveugle) étaient de -0,215 et -0,165 au niveau du rachis lombaire et de -0,254 et -0,179 pour l'ensemble du corps, respectivement pour les groupes ténofovir disoproxil et placebo. Le taux moyen de gain de DMO était plus faible dans le groupe ténofovir disoproxil que dans le groupe placebo. A la semaine 48, six adolescents du groupe ténofovir disoproxil et un adolescent du groupe placebo présentaient une perte significative de DMO (définie par une perte > 4%). Parmi les 28 patients recevant un traitement par ténofovir disoproxil pendant 96 semaines, les Z-scores de DMO ont diminué de -0,341 au niveau du rachis lombaire et de -0,458 pour l'ensemble du corps.

Dans l'étude GS-US-104-0352, 97 patients prétraités âgés de 2 à < 12 ans présentant une suppression virale stable avec des protocoles de traitement contenant de la stavudine ou de la zidovudine ont été randomisés de manière à soit recevoir du ténofovir disoproxil à la place de la stavudine ou de la zidovudine (n = 48), soit poursuivre le protocole de traitement initial (n = 49) pendant 48 semaines. À la semaine 48, 83 % des patients du groupe de traitement par le ténofovir disoproxil et 92 % des patients du groupe de traitement par la stavudine ou la zidovudine présentaient des taux d'ARN du VIH-1 < 400 copies/ml. La différence observée en termes de proportion de patients ayant conservé un ARN du VIH-1 < 400 copies/ml à la semaine 48 était principalement influencée par le nombre plus élevé d'arrêts de traitement dans le groupe recevant le ténofovir disoproxil. Lorsque les données manquantes étaient exclues, 91 % des patients du groupe de traitement par le ténofovir disoproxil et 94 % des patients du groupe de traitement par la stavudine ou la zidovudine présentaient des taux d'ARN du VIH-1 < 400 copies/ml à la semaine 48.

Des diminutions de DMO ont été observées chez les patients pédiatriques. Chez les patients traités par le ténofovir disoproxil, ou par la stavudine ou la zidovudine, le Z-score moyen de DMO était, à l'initiation du traitement, respectivement de -1,034 et -0,498 au niveau du rachis lombaire et de -0,471 et -0,386 pour l'ensemble du corps. Les variations moyennes du Z-score de DMO à la semaine 48 (fin de la phase randomisée) étaient de 0,032 et 0,087 au niveau du rachis lombaire et de -0,184 et -0,027 pour l'ensemble du corps, respectivement pour les groupes ténofovir disoproxil et stavudine ou zidovudine. Le taux moyen de gain de DMO au niveau du rachis lombaire à la semaine 48 était similaire entre le groupe de traitement par le ténofovir disoproxil et le groupe de traitement par la stavudine ou la zidovudine. Le gain total pour l'ensemble du corps était plus faible dans le groupe de traitement par le ténofovir disoproxil que dans le groupe de traitement par la stavudine ou la zidovudine. À la semaine 48, un patient traité par le ténofovir disoproxil et aucun des patients traités par la stavudine ou la zidovudine présentait une perte significative (> 4 %) de DMO au niveau du rachis lombaire. Les Z-scores de DMO ont diminué de -0,012 au niveau du rachis lombaire et de -0,338 pour l'ensemble du corps chez les 64 patients ayant été traités par le ténofovir disoproxil pendant 96 semaines. Les Z-scores de DMO n'ont pas été ajustés en fonction de la taille et du poids.

Dans l'étude GS-US-104-0352, 8 sur 89 des patients pédiatriques (9,0 %) exposés au ténofovir disoproxil ont arrêté le médicament de l'étude en raison d'événements indésirables rénaux. Cinq patients (5,6 %) ont présenté des analyses biologiques cliniquement évocatrices d'une tubulopathie rénale proximale, 4 d'entre eux ont arrêté le traitement par le ténofovir disoproxil (exposition médiane au ténofovir disoproxil : 331 semaines).

La sécurité et l'efficacité de Stribild chez les enfants âgés de moins de 12 ans n'ont pas été établies (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après l'administration orale de Stribild avec de la nourriture chez des patients infectés par le VIH-1, les concentrations plasmatiques maximales ont été observées 4 heures après la prise pour l'elvitégravir, 3 heures après la prise pour le cobicistat, 3 heures après la prise pour l'emtricitabine et 2 heures pour le ténofovir à la suite de la conversion rapide du ténofovir disoproxil. La C_{max}, l'ASC_{tau} et la concentration résiduelle ($C_{rés.}$) moyennes à

l'état d'équilibre (moyenne ± écart-type) après l'administration de plusieurs doses de Stribild chez des sujets infectés par le VIH-1 étaient, respectivement, de 1,7 ± 0,39 µg/ml, 23 ± 7,5 µg•h/ml et 0,45 ± 0,26 µg/ml pour l'elvitégravir, avec lequel on obtient un quotient inhibiteur d'environ 10 (rapport $C_{rés.}/CI_{95}$ ajustée sur la liaison protéique pour le VIH-1 de type sauvage). La C_{max}, l'ASC_{tau} et la $C_{rés.}$ moyennes correspondantes à l'état d'équilibre (moyenne ± écart-type) étaient de 1,1 ± 0,40 µg/ml, 8,3 ± 3,8 µg•h/ml et 0,05 ± 0,13 µg/ml pour le cobicistat, 1,9 ± 0,5 µg/ml, 13 ± 4,5 µg•h/ml et 0,14 ± 0,25 µg/ml pour l'emtricitabine et 0,45 ± 0,16 µg/ml, 4,4 ± 2,2 µg•h/ml et 0,1 ± 0,08 µg/ml pour le ténofovir.

Par rapport à son administration à jeun, l'administration de Stribild accompagnée d'un repas léger (~373 kcal, 20 % de graisses) ou d'un repas riche en graisses (~800 kcal, 50 % de graisses) s'est traduite par une exposition supérieure à l'elvitégravir et au ténofovir. Pour l'elvitégravir, la C_{max} et l'ASC ont augmenté de 22 % et 36 % respectivement quand l'administration était accompagnée d'un repas léger et de 56 % et 91% quand elle était accompagnée d'un repas riche en graisses. La C_{max} et l'ASC du ténofovir ont augmenté de 20 % et de 25 % respectivement quand l'administration était accompagnée d'un repas léger. La C_{max} est restée inchangée et l'ASC a augmenté de 25 % quand l'administration était accompagnée d'un repas riche en graisses. L'exposition au cobicistat n'a pas été modifiée par un repas léger et, bien que l'on ait observé une légère diminution de la C_{max} (24 %) et de l'ASC (18 %) avec un repas riche en graisses, aucune différence n'a été relevée en ce qui concerne l'effet booster du cobicistat sur l'elvitégravir. Un repas léger ou riche en graisses n'a pas modifié l'exposition à l'emtricitabine.

Distribution

L'elvitégravir est lié à 98-99 % aux protéines plasmatiques humaines. Dans l'intervalle de concentrations compris entre 1 ng/ml et 1 600 ng/ml, la liaison est indépendante de la concentration du médicament. Le rapport moyen entre les concentrations plasmatique et sanguine du médicament était de 1,37. Le cobicistat est lié à 97-98 % aux protéines plasmatiques humaines et le rapport moyen entre les concentrations plasmatique et sanguine du médicament était de 2.

Après administration intraveineuse, les volumes de distribution de l'emtricitabine et du ténofovir à l'état d'équilibre sont estimés respectivement à environ 1 400 ml/kg et 800 ml/kg. Après administration orale d'emtricitabine ou de ténofovir disoproxil, l'emtricitabine et le ténofovir diffusent largement dans la plupart des tissus. La liaison *in vitro* de l'emtricitabine aux protéines plasmatiques humaines a été inférieure à 4 % et indépendante de la concentration sur l'intervalle 0,02-200 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 ou sériques a été inférieure à 0,7 et 7,2 % respectivement, dans l'intervalle de concentrations compris entre 0,01 et 25 µg/ml.

Biotransformation

L'elvitégravir subit un métabolisme oxydatif par le CYP3A (voie majeure) et une glucuroconjugaison par les enzymes UGT1A1/3 (voie mineure). Après administration orale de [^{14}C]elvitégravir boosté, l'elvitégravir était l'espèce prédominante dans le plasma, représentant ~94 % de la radioactivité circulante. Les métabolites issus de l'hydroxylation aromatique et aliphatique ou de la glucuroconjugaison, présents à de très faibles taux, présentent une activité anti-VIH très inférieure et ne contribuent pas à l'activité antivirale globale de l'elvitégravir.

Le cobicistat est métabolisé par oxydation médiée par le CYP3A et/ou le CYP2D6 et ne subit pas de glucuroconjugaison. Après administration orale de [^{14}C]cobicistat, 99 % de la radioactivité circulante présente dans le plasma correspondaient au cobicistat sous forme inchangée.

Des études *in vitro* indiquent que l'emtricitabine n'est pas un inhibiteur des enzymes du CYP450 humain. 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 ont été retrouvés 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.

Les études *in vitro* ont montré que ni le ténofovir disoproxil ni le ténofovir ne sont des substrats des enzymes du CYP450. De plus, à des concentrations bien plus élevées (300 fois supérieures environ) que celles observées *in vivo*, le ténofovir n'a pas inhibé *in vitro* le métabolisme des médicaments médié par les principales isoformes du CYP450 humain impliquées dans la biotransformation des médicaments (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1 ou CYP1A1/2). Le ténofovir disoproxil n'a eu d'effet sur aucune des isoformes du CYP450, à l'exception de CYP1A1/2 pour laquelle une diminution légère (6 %), mais statistiquement significative, dans le métabolisme de l'un de ses substrats a été observée.

Élimination

Après administration orale de [^{14}C]elvitégravir/ritonavir, 94,8 % de la dose ont été retrouvés dans les fèces, ce qui correspond à l'élimination hépatobiliaire de l'elvitégravir, et 6,7 % de la dose administrée ont été retrouvés dans les urines. La demi-vie d'élimination terminale plasmatique médiane de l'elvitégravir après l'administration de Stribild est d'environ 12,9 heures.

Après administration orale de [^{14}C]cobicistat, 86 % de la dose ont été retrouvés dans les fèces et 8,2 %, dans les urines. La demi-vie d'élimination terminale plasmatique médiane du cobicistat après l'administration de Stribild est d'environ 3,5 heures et les expositions associées au cobicistat donnent une $C_{rés.}$ d'elvitégravir environ 10 fois supérieure à la CI_{95} ajustée sur la liaison protéique pour le VIH-1 de type sauvage.

L'emtricitabine est principalement excrétée par les reins, avec récupération complète de la dose dans les urines (environ 86 %) et les fèces (environ 14 %). Treize pour cent de la dose d'emtricitabine ont été retrouvés dans les urines sous forme de trois métabolites. La clairance systémique de l'emtricitabine a été en moyenne de 307 ml/min. Après administration orale, la demi-vie d'élimination de l'emtricitabine est d'environ 10 heures.

Le ténofovir est principalement éliminé par voie rénale, à la fois par filtration et par un système de transport tubulaire actif (transporteur d'anions organiques humain [hOAT1]), environ 70 à 80 % de la dose excrétée se retrouvant sous forme inchangée dans l'urine après administration intraveineuse. La clairance apparente a été estimée à environ 307 ml/min. La clairance rénale a été estimée à environ 210 ml/min, ce qui est supérieur au débit de la filtration glomérulaire. Cette mesure montre que la sécrétion tubulaire active représente une part importante de l'élimination du ténofovir. Après administration orale, la demi-vie d'élimination du ténofovir est de 12 à 18 heures environ.

Personnes âgées

Les paramètres pharmacocinétiques de l'elvitégravir, du cobicistat, de l'emtricitabine et du ténofovir n'ont pas été évalués chez les personnes âgées (plus de 65 ans).

Sexe

Aucune différence pharmacocinétique cliniquement significative due au sexe n'a été identifiée pour l'elvitégravir boosté par le cobicistat, l'emtricitabine et le ténofovir disoproxil.

Origine ethnique

Aucune différence pharmacocinétique cliniquement pertinente due à l'origine ethnique n'a été identifiée pour l'elvitégravir boosté par le cobicistat, l'emtricitabine et le ténofovir disoproxil.

Population pédiatrique

Les expositions à l'elvitégravir et au ténofovir, chez les patients pédiatriques âgés de 12 à moins de 18 ans ayant reçu Stribild au cours de l'étude GS-US-236-0112, ont augmenté de 30 % et 37 % respectivement, par rapport aux expositions observées chez les adultes. Les expositions au ténofovir étaient comparables aux expositions observées avec les médicaments contenant du ténofovir disoproxilet boostés par un inhibiteur de protéase. Les expositions au cobicisat et à l'emtricitabine chez les patients pédiatriques âgés de 12 à moins de 18 ans étaient comparables aux expositions observées chez les adultes.
La pharmacocinétique de l'elvitégravir ou du cobicistat n'a pas encore été complètement établie chez les sujets pédiatriques âgés de moins de 12 ans.

Insuffisance rénale

Une étude sur la pharmacocinétique de l'elvitégravir boosté par le cobicistat a été menée chez des sujets non infectés par le VIH-1 présentant une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min). Aucune différence cliniquement pertinente concernant la pharmacocinétique de l'elvitégravir ou du cobicistat n'a été observée entre les sujets présentant une insuffisance rénale grave et les sujets en bonne santé. Aucune adaptation de la posologie de l'elvitégravir ou du cobicistat n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale. Les propriétés pharmacocinétiques de l'emtricitabine et du ténofovir sont modifiées chez les sujets présentant une insuffisance rénale. Chez les sujets dont la clairance de la créatinine était inférieure à 50 ml/min ou atteints d'une maladie rénale au stade terminal devant être dialysés, la C_{max} et l'ASC de l'emtricitabine et du ténofovir étaient augmentées (voir rubrique 4.4).

Insuffisance hépatique

L'elvitégravir et le cobicistat sont, tous les deux, principalement métabolisés et éliminés par le foie. Une étude sur la pharmacocinétique de l'elvitégravir boosté par le cobicistat a été menée chez des sujets non infectés par le VIH-1 présentant une insuffisance hépatique modérée. Aucune différence cliniquement pertinente concernant la pharmacocinétique de l'elvitégravir ou du cobicistat n'a été observée entre les sujets présentant une insuffisance modérée et les sujets sains. Aucune adaptation de la posologie de l'elvitégravir ou du cobicistat n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. L'effet de l'insuffisance hépatique sévère sur la pharmacocinétique de l'elvitégravir ou du cobicistat n'a pas été étudié. 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 doit être limité. Aucune modification cliniquement pertinente de la pharmacocinétique du ténofovir n'a été observée chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Par conséquent, aucune adaptation de la posologie du ténofovir disoproxil n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

Co-infection par le virus de l'hépatite B et/ou de l'hépatite C

Les paramètres pharmacocinétiques de l'emtricitabine et du ténofovir disoproxil n'ont pas été complètement évalués chez les patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C. Des données limitées issues de l'analyse pharmacocinétique de population (n = 24) ont indiqué que la co-infection par le virus de l'hépatite B et/ou C n'avait aucun effet cliniquement significatif sur l'exposition à l'elvitégravir boosté.

Grossesse et post-partum

Les résultats d'une étude prospective (IMPAACT P1026s) ont montré qu'un traitement à base de cobicistat et d'elvitégravir pendant la grossesse entraîne une exposition plus faible à l'elvitégravir et au cobicistat (Tableau 5).

Tableau 5 : Modifications des paramètres pharmacocinétiques dans l'étude IMPAACT P1026s pour l'elvitégravir et le cobicistat chez les femmes prenant un traitement à base de cobicistat et d'elvitégravir au cours des deuxième et troisième trimestres de grossesse en comparaison avec les données post-partum appariées

Comparaison avec les données post-partum appariées, n	**% moyen de modification des paramètres pharmacocinétiques de l'elvitégravir[a]**			**% moyen de modification des paramètres pharmacocinétiques du cobicistat[a]**		
	ASC_{24}	C_{max}	C_{24}	ASC_{24}	C_{max}	C_{24}
2T/PP, n = 14	↓ 24 %[b]	↓ 8 %	↓ 81 %[b]	↓ 44 %[b]	↓ 28 %[b]	↓ 60 %[b]
3T/PP, n = 24	↓ 44 %[b]	↓ 28 %[b]	↓ 89 %[b]	↓ 59 %[b]	↓ 38 %[b]	↓ 76 %[b]

2T = deuxième trimestre ; 3T = troisième trimestre ; PP =post-partum
a comparaisons appariées
b P < 0,10 en comparaison avec la période post-partum

5.3 Données de sécurité préclinique

L'elvitégravir a donné des résultats négatifs lors d'un test de mutagénicité bactérienne *in vitro* (test d'Ames) et des résultats négatifs lors d'un test du micronoyau *in vivo* chez le rat à des doses allant jusqu'à 2 000 mg/kg. Au cours d'un test d'aberration chromosomique *in vitro*, l'elvitégravir a donné des résultats négatifs en présence d'un système d'activation métabolique. On a cependant observé une réponse équivoque en l'absence d'activation.

Le cobicistat n'a montré aucun potentiel mutagène ou clastogène dans les études de génotoxicité conventionnelles. Des études *ex vivo* menées chez le lapin et des études *in vivo* menées chez le chien suggèrent que le cobicistat présente un faible potentiel de prolongation de l'intervalle QT et qu'il peut prolonger légèrement l'intervalle PR et provoquer une réduction de la fonction ventriculaire gauche à des concentrations supérieures à au moins 11 fois l'exposition obtenue chez l'homme pour la dose quotidienne recommandée de 150 mg. Dans une étude clinique menée chez 35 volontaires sains, les échocardiogrammes effectués à l'inclusion et après la prise de 150 mg de cobicistat une fois par jour pendant au moins 15 jours n'indiquaient aucune modification cliniquement significative de la fonction ventriculaire gauche.

Les études portant sur la toxicité du cobicistat sur la reproduction menées chez le rat et le lapin n'ont montré aucun effet sur les indices d'accouplement, de fertilité, ni sur les paramètres relatifs à la gestation et les paramètres fœtaux. Cependant, à la dose de 125 mg/kg/jour, une augmentation des pertes post-implantation et une réduction des poids des fœtus ont été observées chez le rat. Elles étaient associées à une réduction significative du poids des mères.

Les études de carcinogénicité orale à long terme concernant l'elvitégravir et le cobicistat n'ont pas montré de potentiel carcinogène chez la souris et le rat.

Pour l'emtricitabine, les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Pour le ténofovir disoproxil, les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, génotoxicité, cancérogenèse et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Les résultats des études de toxicologie en administration répétée effectuées chez le rat, le chien et le singe à des expositions supérieures ou égales à celles de l'homme et susceptibles d'avoir une signification clinique ont montré des modifications rénales et osseuses et une diminution de la concentration de phosphate sérique. La toxicité osseuse a été diagnostiquée comme étant une ostéomalacie (singes) et une réduction de la densité minérale osseuse (rats et chiens). 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 post-natales à des doses toxiques pour la mère.

Les substances actives, l'elvitégravir, le cobicistat et le ténofovir disoproxil, sont persistantes dans l'environnement.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau
Croscarmellose sodique (E468)
Hydroxypropyl cellulose (E463)
Lactose (sous forme monohydratée)
Stéarate de magnésium (E572)
Cellulose microcristalline (E460)
Dioxyde de silicium (E551)
Laurylsulfate de sodium

Pelliculage
Laque aluminique d'indigotine (E132)
Macrogol 3350 (E1521)
Alcool polyvinylique (partiellement hydrolysé) (E1203)
Talc (E553b)
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer jaune (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 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.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

30 comprimés pelliculés en flacon en polyéthylène haute densité (PEHD), fermeture de sécurité enfant en polypropylène avec un déshydratant de gel de silice.

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 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/1/13/830/001
EU/1/13/830/002

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

Date de première autorisation : 24 mai 2013
Date du dernier renouvellement : 19 avril 2018

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

06/2024

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