

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Stribild 150 mg/150 mg/200 mg/245 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 150 mg elvitegravir, 150 mg cobicistat, 200 mg emtricitabine en 245 mg tenofovirdisoproxil (overeenkomend met 300 mg tenofovirdisoproxilfumaraat of 136 mg tenofovir).

Hulpstoffen met bekend effect

Elke tablet bevat 10,4 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

Groene, capsulevormige, filmomhulde tablet met een afmeting van 20 mm x 10 mm, met aan de ene kant "GSI" en aan de andere kant het cijfer "1" gegraveerd met een vierkant kader eromheen.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Stribild is geïndiceerd voor de behandeling van infectie met het humaan immunodeficiëntievirus-1 (HIV-1) bij volwassenen in de leeftijd van 18 jaar en ouder die nog niet eerder zijn behandeld met antiretrovirale geneesmiddelen of die zijn geïnfecteerd met HIV-1 zonder bekende mutaties geassocieerd met resistentie tegen een van de drie antiretrovirale middelen in Stribild (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 5.1).

Stribild is ook geïndiceerd voor de behandeling van HIV-1-infectie bij adolescenten in de leeftijd van 12 tot 18 jaar en met een lichaamsgewicht van ten minste 35 kg die zijn geïnfecteerd met HIV-1 zonder bekende mutaties geassocieerd met resistentie tegen een van de drie antiretrovirale middelen in Stribild, en die een toxiciteit hebben doorgemaakt die het gebruik van andere regimes die geen tenofoviridisoproxil bevatten in de weg staat (zie rubriek 4.2, 4.4 en 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De therapie moet worden gestart door een arts met ervaring in de behandeling van HIV-infecties.

Dosering

Volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder met een lichaamsgewicht van ten minste 35 kg: Eén tablet, eenmaal daags met voedsel.

Wanneer de patiënt een dosis Stribild heeft overgeslagen en dit binnen 18 uur na het gebruikelijke tijdstip van innemen bemerkt, moet de patiënt Stribild zo snel mogelijk met voedsel innemen en doorgaan met het normale doseringsschema. Wanneer een patiënt een dosis Stribild heeft overgeslagen en dit later dan 18 uur na het gebruikelijke tijdstip van innemen bemerkt en het bijna tijd is voor de volgende dosis, mag de patiënt de overgeslagen dosis niet meer innemen en moet hij/zij gewoon doorgaan met het gebruikelijke doseringsschema.

Wanneer de patiënt binnen 1 uur na het innemen van Stribild overgeeft, moet hij/zij een nieuwe tablet innemen.

Speciale patiëntgroepen

Ouderen

Er zijn geen gegevens beschikbaar op basis waarvan een dosisaanbeveling voor patiënten ouder dan 65 jaar gedaan kan worden (zie rubrieken 4.4 en 5.1). Stribild moet met de nodige voorzichtigheid worden toegediend aan oudere patiënten (zie rubriek 4.4).

Volwassenen met een nierfunctiestoornis

Stribild mag niet worden gestart bij patiënten met een creatinineklaring lager dan 70 ml/min (zie rubrieken 4.4 en 5.2). Zie rubriek 4.4 voor het starten van Stribild bij patiënten met een creatinineklaring lager dan 90 ml/min.

De behandeling met Stribild dient te worden gestopt wanneer de creatinineklaring tijdens de behandeling met Stribild afneemt tot minder dan 50 ml/min, aangezien een aanpassing van het doseringsinterval vereist is voor emtricitabine en tenofoviridisoproxil en deze niet kan worden bereikt met de tablet met vaste-dosiscombinatie (zie rubrieken 4.4 en 5.2). Zie rubriek 4.4 voor patiënten bij wie de creatinineklaring tijdens de behandeling met Stribild daalt tot minder dan 70 ml/min.

Pediatische patiënten met een nierfunctiestoornis

Het gebruik van Stribild wordt niet aanbevolen bij pediatische patiënten jonger dan 18 jaar met een nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.4).

Leverfunctiestoornis

Bij patiënten met lichte (Child-Pugh-klasse A) of matig-ernstige (Child-Pugh-klasse B) leverfunctiestoornis is geen dosisaanpassing van Stribild noodzakelijk. Stribild is niet onderzocht bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C). Daarom wordt Stribild niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Als de behandeling met Stribild wordt gestopt bij patiënten met gelijktijdige infectie met HIV en het hepatitis B-virus (HBV), dienen deze patiënten nauwlettend te worden gecontroleerd op tekenen van exacerbatie van hepatitis (zie rubriek 4.4).

Pediatische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Stribild bij kinderen jonger dan 12 jaar of met een lichaamsgewicht van minder dan 35 kg zijn niet vastgesteld (zie rubriek 5.2).

Wijze van toediening

Stribild dient oraal, eenmaal daags, met voedsel, te worden ingenomen (zie rubriek 5.2). De filmomhulde tablet mag niet worden gekauwd of fijngemaakt.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Patiënten die eerder met de behandeling met tenofovirdisoproxil zijn gestopt vanwege nefrotoxiciteit, met of zonder reversie van de effecten na het stoppen.

Gelijktijdige toediening is gecontra-indiceerd met geneesmiddelen die voor de klaring sterk afhankelijk zijn van CYP3A en waarvan verhoogde plasmaconcentraties geassocieerd zijn met ernstige en/of levensbedreigende voorvallen. Daarom dient Stribild niet gelijktijdig te worden toegediend met onder andere de volgende geneesmiddelen (zie rubriek 4.5):

- alfa-1-adrenoreceptorantagonisten: alfuzosine
- antiaritmica: amiodaron, kinidine
- ergotderivaten: dihydro-ergotamine, ergometrine, ergotamine
- gastro-intestinale motiliteitsmiddelen: cisapride
- HMG-Co-A-reductaseremmers: lovastatine, simvastatine
- neuroleptica/ antipsychotica: pimozide, lurasidon
- PDE-5-remmers: sildenafil voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie
- sedativa/hypnotica: oraal toegediend midazolam, triazolam

Gelijktijdige toediening is gecontra-indiceerd met geneesmiddelen die sterke inductoren van CYP3A zijn, vanwege het potentieel voor verlies van virologische respons en mogelijke resistentie tegen Stribild. Daarom mag Stribild niet gelijktijdig worden toegediend met onder andere de volgende geneesmiddelen (zie rubriek 4.5):

- anticonvulsiva: carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne
- antimycobacteriële middelen: rifampicine
- kruidengeneesmiddelen: St. Janskruid (*Hypericum perforatum*)

Gelijktijdige toediening met dabigatranetexilaat, een P-glycoproteïne (P-gp)-substraat, is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Effecten op de nieren en botten bij volwassenen

Effecten op de nieren

Emtricitabine en tenofovir worden voornamelijk uitgescheiden door de nieren middels een combinatie van glomerulaire filtratie en actieve tubulaire secretie. Nierfalen, nierfunctiestoornis, verhoogd creatinine, hypofosfatemie en proximale tubulopathie (waaronder syndroom van Fanconi) zijn gemeld bij gebruik van tenofovirdisoproxil (zie rubriek 4.8).

Er zijn momenteel geen adequate gegevens om te bepalen of gelijktijdige toediening van tenofovirdisoproxil en cobicistat geassocieerd is met een verhoogd risico van bijwerkingen aan de nieren, vergeleken met regimes met tenofovirdisoproxil zonder cobicistat.

Patiënten die eerder met de behandeling met tenofovirdisoproxil zijn gestopt vanwege nefrotoxiciteit, met of zonder reversie van de effecten na het stoppen, mogen niet worden behandeld met Stribild (zie rubriek 4.3).

Controle van de nieren

Voordat de behandeling met Stribild wordt gestart

Bij alle patiënten dient de creatinineklaring te worden berekend en de glucose in de urine en het eiwit in de urine te worden bepaald. De behandeling met Stribild mag niet worden gestart bij patiënten met een creatinineklaring < 70 ml/min. Het wordt aanbevolen om de behandeling met Stribild niet te starten bij patiënten met een creatinineklaring < 90 ml/min, tenzij na beoordeling van de beschikbare behandelingsopties voor de individuele patiënt Stribild de behandeling is die de voorkeur heeft.

Tijdens de behandeling met Stribild

De creatinineklaring, het serumfosfaatgehalte, de glucose in de urine en het eiwit in de urine dienen tijdens de behandeling met Stribild gedurende het eerste jaar elke vier weken te worden gecontroleerd en daarna elke drie maanden. Bij patiënten met risico op een nierfunctiestoornis moet de nierfunctie vaker worden gecontroleerd.

Cobicistat remt de tubulaire secretie van creatinine en kan matige stijgingen van het serumcreatinine en matige dalingen van de creatinineklaring veroorzaken (zie rubriek 4.8). Patiënten die een bevestigde stijging van serumcreatinine met meer dan 26,5 µmol/l (0,3 mg/dl) ten opzichte van de

uitgangswaarde hebben, moeten nauwlettend worden gecontroleerd op de veiligheid voor de nieren.

Zie ook onder *Gelijktijdige toediening van andere geneesmiddelen* hieronder.

Behandeling van de nieren

Indien het serumfosfaatgehalte < 0,48 mmol/l (1,5 mg/dl) is of de creatinineklaring naar < 70 ml/min afgenomen is, moet de nierfunctie binnen één week opnieuw worden beoordeeld, inclusief metingen van glucose- en kaliumgehalte in het bloed en van het glucosegehalte in de urine (zie rubriek 4.8). Het wordt aanbevolen om te stoppen met Stribild bij patiënten bij wie de creatinineklaring tijdens de behandeling daalt tot minder dan 70 ml/min, tenzij het potentiële voordeel van deze combinatie van antiretrovirale middelen voor de individuele patiënt geacht wordt op te wegen tegen de potentiële risico's bij voortzetting van de therapie. Het onderbreken van de behandeling met Stribild dient ook overwogen te worden indien de nierfunctie progressief afneemt, wanneer daarvoor geen andere oorzaak is vastgesteld.

Bij patiënten met een bevestigde creatinineklaring die is gedaald tot < 50 ml/min (omdat de vereiste aanpassingen van het doseringsinterval niet mogelijk zijn bij gebruik van deze tablet met vaste-dosiscombinatie) of met een afname van het serumfosfaatgehalte naar < 0,32 mmol/l (1,0 mg/dl) dient de behandeling met Stribild te worden gestopt (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Effecten op het bot

Botafwijkingen, zoals osteomalacie die zich kan manifesteren als aanhoudende of erger wordende botpijn en die in zeldzame gevallen kan bijdragen aan het ontstaan van fracturen, kunnen worden geassocieerd met door tenofoviridisoproxil geïnduceerde proximale niertubulopathie (zie rubriek 4.8).

In het fase 3-onderzoek GS-US-236-0103 is de BMD beoordeeld in een niet gerandomiseerde subgroep van 120 personen (Stribild-groep n = 54; groep die met ritonavir versterkt atazanavir (ATV/r) plus emtricitabine (FTC)/tenofoviridisoproxil kreeg n = 66). Het gemiddelde percentage voor afname van de BMD, vanaf de uitgangswaarde tot week 144, was in de Stribild-groep vergelijkbaar met dat in de ATV/r+FTC/tenofoviridisoproxil-groep, zowel in de lumbale wervelkolom (respectievelijk -1,43% versus -3,68%) als in de heup (respectievelijk -2,83% versus -3,77%). In de fase 3-onderzoeken GS-US-236-0102 en GS-US-236-0103 kwamen botfracturen voor bij 27 personen (3,9%) in de Stribild-groep, 8 personen (2,3%) in de EFC/FTC/tenofoviridisoproxil-groep en 19 personen (5,4%) in de ATV/r+FTC/tenofoviridisoproxil-groep.

Afnames van de botmineraaldichtheid (BMD) zijn waargenomen met tenofoviridisoproxil in gerandomiseerde gecontroleerde klinische onderzoeken met een duur tot 144 weken bij met HIV of HBV geïnfecteerde patiënten. Deze afnames van de BMD verbeterden over het algemeen na stopzetting van de behandeling.

In andere onderzoeken (prospectieve en cross-sectionele) werden de meest uitgesproken afnames in BMD waargenomen bij patiënten behandeld met tenofoviridisoproxil als onderdeel van een behandeling op basis van een versterkte proteaseremmer. Met het oog op de botafwijkingen die in verband worden gebracht met tenofoviridisoproxil en de beperktheid van langetermijngegevens van de invloed van tenofoviridisoproxil op de botgezondheid en het risico op fracturen, dienen in zijn algemeenheid alternatieve behandelingsschema's overwogen te worden voor patiënten met osteoporose of met een voorgeschiedenis van botfracturen.

Als botafwijkingen vermoed of vastgesteld worden, dient geschikt medisch advies ingewonnen te worden.

Effecten op de nieren en botten bij pediatrische patiënten

Er bestaat onzekerheid over de langetermijneffecten van tenofoviridisoproxil voor wat betreft bot- en nefrotoxiciteit. Bovendien kan de reversibiliteit van nefrotoxiciteit niet volledig worden vastgesteld. Daarom wordt een multidisciplinaire benadering aanbevolen om per geval de voordelen en risico's van de behandeling adequaat tegen elkaar af te wegen, om de aangewezen controle tijdens de behandeling te bepalen (met inbegrip van stopzetting van de behandeling) en om de noodzaak van suppletie te overwegen.

Effecten op de nieren

Renale bijwerkingen die overeenkwamen met proximale niertubulopathie zijn gemeld bij HIV-1-geïnfecteerde pediatrische patiënten in de leeftijd van 2 tot 12 jaar in een klinisch onderzoek naar tenofoviridisoproxil (GS-US-104-0352) (zie rubrieken 4.8 en 5.1).

Controle van de nieren

De nierfunctie (creatinineklaring én glucose in de urine én eiwit in de urine) dient te worden geëvalueerd voordat de behandeling wordt gestart, en creatinineklaring, serumfosfaat, glucose in de urine en eiwit in de urine dienen tijdens de behandeling te worden gecontroleerd, net als bij HIV-1-geïnfecteerde volwassenen (zie boven).

Behandeling van de nieren

Indien bij pediatrische patiënten die Stribild krijgen, bevestigd is dat het serumfosfaatgehalte < 0,96 mmol/l (3,0 mg/dl) is, moet de nierfunctie binnen één week opnieuw worden beoordeeld, met inbegrip van metingen van de bloedglucosespiegel, kaliumconcentratie in het bloed en glucoseconcentratie in de urine (zie rubriek 4.8, proximale tubulopathie). Bij vermoedelijke of gedetecteerde nierafwijkingen moet een nefroloog worden geraadpleegd om onderbreking van de behandeling te overwegen. Het onderbreken van de behandeling met Stribild dient ook overwogen te worden indien de nierfunctie progressief afneemt, wanneer daarvoor geen andere oorzaak is vastgesteld. Net als voor volwassenen geldt, moeten adolescenten die een bevestigde stijging van serumcreatinine met meer dan 26,5 µmol/l (0,3 mg/dl) ten opzichte van de uitgangswaarde hebben, nauwlettend worden gecontroleerd op de veiligheid voor de nieren (zie hierboven).

Gelijktijdige toediening en risico van nefrotoxiciteit

Dezelfde aanbevelingen gelden als voor volwassenen (zie *Gelijktijdige toediening van andere geneesmiddelen* hieronder).

Nierfunctiestoornis

Het gebruik van Stribild wordt niet aanbevolen bij pediatrische patiënten met een nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.2).

De behandeling met Stribild mag niet worden gestart bij pediatrische patiënten met een nierfunctiestoornis en moet worden stopgezet bij pediatrische patiënten die tijdens de behandeling met Stribild een nierfunctiestoornis ontwikkelen.

Effecten op de botten

Tenofoviridisoproxil kan een afname in BMD veroorzaken. De effecten van met tenofoviridisoproxil geassocieerde veranderingen in BMD op de botgezondheid op de lange termijn en het toekomstig fractuurrisico zijn onzeker (zie rubriek 5.1).

In een klinisch onderzoek onder niet eerder behandelde, HIV-1-geïnfecteerde patiënten in de leeftijd van 12 tot 18 jaar (n = 50) werden kleine dalingen van de gemiddelde BMD Z-scores waargenomen na behandeling met Stribild (zie rubriek 4.8).

Indien bij pediatrische patiënten botafwijkingen worden gedetecteerd of vermoed, moet een endocrinoloog en/of nefroloog worden geraadpleegd.

Patiënten met HIV en gelijktijdige infectie met het hepatitis B- of C-virus

Patiënten met chronische hepatitis B of C die antiretrovirale therapie krijgen, lopen een verhoogd risico op ernstige en potentieel fatale leverbijwerkingen.

Artsen dienen de geldende richtlijnen voor de behandeling van HIV te raadplegen voor de optimale behandeling van HIV-infectie bij patiënten met gelijktijdige infectie met het hepatitis B-virus (HBV).

Raadpleeg bij gelijktijdige antivirale therapie van hepatitis B of C ook de betreffende samenvatting van de productkenmerken voor deze geneesmiddelen. Stribild dient niet gelijktijdig toegediend te worden met andere geneesmiddelen die tenofoviridisoproxil, lamivudine of adefovirdipivoxil bevatten, die worden gebruikt voor de behandeling van infectie met het hepatitis B-virus.

Stoppen van de behandeling met Stribild bij patiënten met gelijktijdige infectie met HIV en HBV kan gepaard gaan met ernstige acute exacerbaties van hepatitis. Patiënten met gelijktijdige infectie met HIV en HBV die stoppen met de behandeling met Stribild dienen gedurende ten minste enige maanden middels klinisch vervolgonderzoek en laboratoriumonderzoek nauwlettend gecontroleerd te worden. Indien geschikt, kan het starten van de behandeling van hepatitis B gerechtvaardigd zijn. Bij patiënten met gevorderde leverziekte of cirrose wordt stoppen van de behandeling afgeraden, omdat exacerbatie van hepatitis na het einde van de behandeling kan leiden tot leverdecompensatie.

Leverziekte

De veiligheid en werkzaamheid van Stribild zijn niet vastgesteld bij patiënten met een significante onderliggende leveraandoening. De farmacokinetiek van emtricitabine is niet onderzocht bij patiënten met leverfunctiestoornis. De farmacokinetiek van elvitegravir, cobicistat en tenofovir is onderzocht bij patiënten met matig-ernstige leverfunctiestoornis. Stribild is niet onderzocht bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C). Bij patiënten met lichte (Child-Pugh-klasse A) of matig-ernstige (Child-Pugh-klasse B) leverfunctiestoornis is geen dosisaanpassing noodzakelijk (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Patiënten met een reeds bestaande leverdisfunctie, waaronder chronische actieve hepatitis, vertonen vaker leverfunctie-afwijkingen tijdens antiretrovirale combinatietherapie (CART, *combination antiretroviral therapy*) en dienen conform de standaardprocedures gecontroleerd te worden. Als zich bij dergelijke patiënten aanwijzingen voordoen van een verslechtering van de leverziekte, moet onderbreking of stopzetting van de behandeling worden overwogen.

Gewicht en metabole parameters

Een gewichtstoename en een stijging van de serumlipiden- en bloedglucosespiegels kunnen tijdens antiretrovirale behandeling optreden. Zulke veranderingen kunnen gedeeltelijk samenhangen met het onder controle brengen van de ziekte en de levensstijl. Voor lipiden is er in sommige gevallen bewijs voor een effect van de behandeling, terwijl er voor gewichtstoename geen sterk bewijs is dat het aan een specifieke behandeling gerelateerd is. Voor het controleren van de serumlipiden en bloedglucose wordt verwezen naar de vastgestelde HIV-behandelrichtlijnen. Lipidestoornissen moeten worden behandeld waar dat klinisch aangewezen is.

Mitochondriale disfunctie na blootstelling *in utero*

Nucleos(t)ide-analogen kunnen een effect hebben op de mitochondriale functie in variabele gradaties, hetgeen het meest uitgesproken is met stavudine, didanosine en zidovudine. Bij HIV-negatieve zuigelingen die *in utero* en/of postnataal werden blootgesteld aan nucleoside-analogen, werd mitochondriale disfunctie gerapporteerd; deze betroffen voornamelijk behandeling met schema's die zidovudine bevatten. De belangrijkste gerapporteerde bijwerkingen zijn hematologische aandoeningen (anemie, neutropenie) en metabole stoornissen (hyperlactemie, hyperlipasemie). Deze bijwerkingen waren vaak van voorbijgaande aard. Laat intredende neurologische afwijkingen werden in zeldzame gevallen gerapporteerd (hypertonie, convulsie, abnormaal gedrag). Of dergelijke neurologische afwijkingen voorbijgaand of blijvend zijn, is momenteel niet bekend. Met deze bevindingen moet rekening worden gehouden bij kinderen die *in utero* werden blootgesteld aan nucleos(t)ide-analogen en die ernstige klinische bevindingen van onbekende etiologie vertonen, met name neurologische bevindingen. Deze bevindingen hebben geen invloed op de huidige nationale aanbevelingen voor het gebruik van antiretrovirale therapie bij zwangere vrouwen ter voorkoming van verticale overdracht van HIV.

Immuunreactiveringssyndroom

Bij met HIV geïnfecteerde patiënten die op het moment dat CART wordt gestart een ernstige immuundeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische pathogenen voordoen die tot ernstige klinische manifestaties of verergering van de symptomen kan leiden. Dergelijke reacties zijn vooral in de eerste weken of maanden na het starten van CART gezien. Relevante voorbeelden zijn onder andere cytomegalovirus retinitis, gegeneraliseerde en/of focale mycobacteriële infecties en *Pneumocystis jirovecii* pneumonie. Alle symptomen van de ontsteking moeten worden beoordeeld en zo nodig dient een behandeling te worden ingesteld.

Auto-immuunaandoeningen (zoals de ziekte van Graves en auto-immunhepatitis) zijn ook gemeld in het kader van immuunreactivering; de gerapporteerde tijd tot het eerste optreden is echter erg variabel en deze voorvallen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden.

Opportunistische infecties

Patiënten die Stribild of een andere antiretrovirale therapie krijgen, kunnen opportunistische infecties en andere complicaties van de HIV-infectie blijven ontwikkelen en moeten derhalve onder nauwlettende klinische observatie blijven van artsen met ervaring in de behandeling van patiënten met HIV-geassocieerde aandoeningen.

Osteonecrose

Hoewel men aanneemt dat bij de etiologie vele factoren een rol spelen (waaronder gebruik van corticosteroïden, alcoholgebruik, ernstige immunosuppressie, hoge Body Mass Index), zijn gevallen van osteonecrose vooral gemeld bij patiënten met voortgeschreden HIV-infectie en/of langdurige blootstelling aan CART. Patiënten moet worden aanbevolen om een arts te raadplegen wanneer hun gewrichten pijnlijk zijn of stijf worden of wanneer zij moeilijk kunnen bewegen.

Gelijktijdige toediening van andere geneesmiddelen

Stribild is geïndiceerd voor gebruik als een volledig regime voor de behandeling van HIV-1-infectie en mag niet met andere antiretrovirale middelen worden gebruikt (zie rubriek 4.5).

Stribild dient niet gelijktijdig toegediend te worden met andere geneesmiddelen die tenofoviridisoproxil, lamivudine of adefovirdipivoxil bevatten, die worden gebruikt voor de behandeling van infectie met het hepatitis B-virus, of met andere geneesmiddelen die tenofoviralfenamide bevatten.

Gelijktijdig gebruik met nefrotoxische geneesmiddelen

Gebruik van Stribild moet vermeden worden bij gelijktijdig of recent gebruik van een nefrotoxisch geneesmiddel, bijv. aminoglycosiden, amfotericine B, foscarnet, ganciclovir, pentamidine, vancomycine, cidofovir of interleukine-2 (ook aldesleukine genoemd) (zie rubriek 4.5). Indien gelijktijdig gebruik van Stribild en nefrotoxische middelen onvermijdbaar is, moet de nierfunctie wekelijks gecontroleerd worden.

Gevallen van acuut nierfalen zijn gemeld na het starten van hooggedoseerde of gecombineerde niet-steroidale anti-inflammatoire middelen (NSAID's) bij patiënten die werden behandeld met tenofoviridisoproxil en die risicofactoren vertoonden voor renale disfunctie. Indien Stribild gelijktijdig met een NSAID wordt toegediend, dient de nierfunctie adequaat gecontroleerd te worden.

Vereisten met betrekking tot anticonceptie

Vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden, moeten ofwel een hormonaal anticonceptivum gebruiken dat ten minste 30 µg ethinyloestradiol bevat en dat drospirenon of norgestimaat als het progestageen bevat, ofwel een alternatieve, betrouwbare anticonceptiemethode toepassen (zie rubrieken 4.5 en 4.6). Het gebruik van Stribild met orale anticonceptiva die andere progestagenen bevatten dient te worden vermeden (zie rubriek 4.5). De plasmaconcentraties van drospirenon zullen naar verwachting verhoogd zijn na gelijktijdige toediening met Stribild en klinische controle wordt aanbevolen vanwege het potentieel voor hyperkaliëmie (zie rubriek 4.5).

Gebruik met bepaalde antivirale middelen tegen hepatitis C-virus

Er is aangetoond dat gelijktijdig gebruik van tenofoviridisoproxil met ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir de plasmaconcentraties van tenofovir verhoogt, met name bij gelijktijdige HIV-behandeling met tenofoviridisoproxil en een farmacokinetische 'booster' (ritonavir of cobicistat). De veiligheid van tenofoviridisoproxil met ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir en een farmacokinetische 'booster' is niet vastgesteld. Er moet rekening worden gehouden met de mogelijke risico's en voordelen in samenhang met gelijktijdige toediening van ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir met Stribild, met name bij patiënten met een verhoogd risico op een nierfunctiestoornis. Patiënten die Stribild gelijktijdig met ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir krijgen, moeten worden gecontroleerd op bijwerkingen gerelateerd aan tenofoviridisoproxil.

Ouderen

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van Stribild bij patiënten ouder dan 65 jaar. Bij oudere patiënten is de kans op verminderde nierfunctie groter. Daarom dient men voorzichtig te zijn bij de behandeling van oudere patiënten met Stribild.

Zwangerschap

Het is aangetoond dat behandeling met cobicistat en elvitegravir tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap resulteert in een lagere blootstelling aan elvitegravir (zie rubriek 5.2). De cobicistatspiegels dalen en hebben mogelijk een onvoldoende versterkende werking. De substantieel verlaagde blootstelling aan elvitegravir kan resulteren in virologisch falen en een verhoogd risico op overdracht van de HIV-infectie van moeder op kind. Daarom mag de behandeling met Stribild niet worden gestart tijdens de zwangerschap, en moeten vrouwen die zwanger worden tijdens behandeling met Stribild worden overgeschakeld op een alternatief regime (zie rubriek 4.6).

Hulpstoffen

Stribild bevat lactosemonohydraat. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Omdat Stribild elvitegravir, cobicistat, emtricitabine en tenofoviridisoproxil bevat, kunnen interacties die met elk van deze werkzame stoffen afzonderlijk zijn vastgesteld ook bij gebruik van Stribild optreden. Stribild is geïndiceerd voor gebruik als een volledig regime voor de behandeling van HIV-1-infectie en mag niet met andere antiretrovirale middelen worden gebruikt. Daarom wordt geen informatie gegeven over geneesmiddeleninteracties met andere antiretrovirale middelen (waaronder proteaseremmers en non-nucleoside reverse transcriptaseremmers) (zie rubriek 4.4). Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Cobicistat is een sterke, op het mechanisme gebaseerde CYP3A-remmer en een CYP3A-substraat. Cobicistat is ook een zwakke CYP2D6-remmer en wordt, in mindere mate, gemetaboliseerd door CYP2D6. De transporteiwitten die door cobicistat worden geremd, zijn onder andere P-gp, BCRP, OATP1B1 en OATP1B3.

Gelijktijdige toediening van Stribild en geneesmiddelen die voornamelijk door CYP3A of CYP2D6 worden gemetaboliseerd, of substraten zijn van P-gp, BCRP, OATP1B1 of OATP1B3, kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen, waardoor hun therapeutische effect en bijwerkingen kunnen worden versterkt of verlengd (zie: 'Gelijktijdig gebruik is gecontra-indiceerd' en rubriek 4.3). Gelijktijdige toediening van Stribild en geneesmiddelen met actieve metaboliet(en) die door CYP3A wordt/worden gevormd, kan leiden tot verlaagde plasmaconcentraties van deze actieve metaboliet(en).

Gelijktijdige toediening van Stribild met geneesmiddelen die CYP3A remmen, kan de klaring van cobicistat doen afnemen, wat leidt tot verhoogde plasmaconcentraties van cobicistat.

Elvitegravir is een matig-sterke inductor en heeft het potentieel om CYP2C9 en/of induceerbare UGT-enzymen te induceren; hierdoor kan het de plasmaconcentraties van substraten van deze enzymen doen afnemen. Elvitegravir wordt gemetaboliseerd door CYP3A en, in mindere mate, door UGT1A1. Geneesmiddelen die CYP3A-activiteit induceren, zullen naar verwachting de klaring van elvitegravir verhogen. Dit resulteert in een afname van de plasmaconcentratie van elvitegravir, wat kan leiden tot verlies van therapeutisch effect van Stribild en ontwikkeling van resistentie (zie: 'Gelijktijdig gebruik is gecontra-indiceerd' en rubriek 4.3).

Gelijktijdig gebruik is gecontra-indiceerd

Gelijktijdige toediening van Stribild en bepaalde geneesmiddelen die voornamelijk door CYP3A worden gemetaboliseerd, kan leiden tot verhoging van de plasmaconcentraties van deze middelen, die geassocieerd zijn met een potentieel voor ernstige en/of levensbedreigende bijwerkingen, zoals perifere vasospasme of ischemie (bijv. dihydro-ergotamine, ergotamine, ergometrine), of myopathie, met inbegrip van rhabdomyolyse (bijv.

simvastatine, lovastatine), of verlengde of verhoogde sedatie of respiratoire depressie (bijv. oraal toegediend midazolam of triazolam). Gelijktijdige toediening van Stribild en andere geneesmiddelen die voornamelijk door CYP3A worden gemetaboliseerd, zoals amiodaron, kinidine, cisapride, pimozide, lurasidon, alfuzosine en sildenafil voor pulmonale arteriële hypertensie, is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Gelijktijdige toediening van Stribild en bepaalde geneesmiddelen die CYP3A induceren, zoals St. Janskruid (*Hypericum perforatum*), rifampicine, carbamazepine, fenobarbital en fenytoïne, kan resulteren in significant verlaagde plasmaconcentraties van cobicistat en elvitegravir, wat kan leiden tot verlies van therapeutisch effect en ontwikkeling van resistentie (zie rubriek 4.3).

Gelijktijdig gebruik wordt afgeraden

Via de nieren uitgescheiden geneesmiddelen

Aangezien emtricitabine en tenofovir voornamelijk via de nieren worden uitgescheiden, kan gelijktijdige toediening van Stribild met geneesmiddelen die de nierfunctie verminderen of concurreren voor actieve tubulaire secretie (bijv. cidofovir) leiden tot een verhoging van de serumconcentraties van emtricitabine, tenofovir en/of van de gelijktijdig toegediende geneesmiddelen.

Gebruik van Stribild moet vermeden worden bij gelijktijdig of recent gebruik van nefrotoxische geneesmiddelen. Enkele voorbeelden zijn aminoglycosiden, amfotericine B, foscarnet, ganciclovir, pentamidine, vancomycine, cidofovir of interleukine-2 (ook aldesleukine genoemd), maar dit is geen volledige opsomming.

Andere interacties

Interacties tussen de componenten van Stribild en potentieel gelijktijdig toegediende geneesmiddelen worden hieronder weergegeven in tabel 1 (een stijging wordt aangegeven als "↑", een daling als "↓", geen verandering als "↔"). De beschreven interacties zijn gebaseerd op onderzoeken die zijn uitgevoerd met de componenten van Stribild als afzonderlijke middelen en/of in combinatie, of zijn potentiële geneesmiddeleninteracties die met Stribild kunnen optreden.

Tabel 1: Interacties tussen de afzonderlijke componenten van Stribild en andere geneesmiddelen

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	Effecten op concentraties geneesmiddel Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met Stribild
ANTI-INFECTIVA		
Antimycotica		
Ketoconazol (200 mg tweemaal daags)/Elvitegravir (150 mg eenmaal daags) ²	Elvitegravir: AUC: ↑ 48% C _{min} : ↑ 67% C _{max} : ↔ Concentraties van ketoconazol en/of cobicistat kunnen stijgen bij gelijktijdige toediening van Stribild.	Bij toediening samen met Stribild mag de maximale dagdosering ketoconazol niet hoger zijn dan 200 mg per dag. Voorzichtigheid is geboden en klinische controle wordt aanbevolen bij gelijktijdige toediening.
Itraconazol ³ Voriconazol ³ Posaconazol ³ Fluconazol	Interacties met componenten van Stribild zijn niet onderzocht. De concentraties van itraconazol, fluconazol en posaconazol kunnen verhoogd zijn bij gelijktijdige toediening met cobicistat. De concentraties van voriconazol kunnen stijgen of dalen bij gelijktijdige toediening met Stribild.	Bij gelijktijdige toediening met Stribild dient klinische controle te worden uitgevoerd. Bij toediening samen met Stribild mag de maximale dagdosering itraconazol niet hoger zijn dan 200 mg per dag. Een risico-batenanalyse wordt aanbevolen om het gebruik van voriconazol met Stribild te rechtvaardigen.
Antimycobacteriële middelen		

<p>Rifabutine (150 mg om de andere dag)/Elvitegravir (150 mg eenmaal daags)/Cobicistat (150 mg eenmaal daags)</p>	<p>Gelijktijdige toediening van rifabutine, een sterke CYP3A-inductor, kan resulteren in significant afgenomen plasmaconcentraties van cobicistat en elvitegravir, wat kan leiden tot verlies van therapeutisch effect en ontwikkeling van resistentie.</p> <p>Rifabutine: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>25-O-desacetylirifabutine AUC: ↑ 525% C_{min}: ↑ 394% C_{max}: ↑ 384%</p> <p>Elvitegravir: AUC: ↓ 21% C_{min}: ↓ 67% C_{max}: ↔</p>	<p>Gelijktijdige toediening van Stribild en rifabutine wordt niet aanbevolen. Als toediening van de combinatie nodig is, is de aanbevolen dosis rifabutine 3 maal per week 150 mg, op vaste dagen (bijv. op maandag-woensdag-vrijdag). Intensievere controle op rifabutine-geassocieerde bijwerkingen, waaronder neutropenie en uveïtis, is noodzakelijk vanwege een verwachte stijging van de blootstelling aan desacetylirifabutine. Een verdere dosisverlaging van rifabutine is niet onderzocht. Er moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid dat een dosis van tweemaal per week 150 mg geen optimale blootstelling aan rifabutine geeft, waardoor een risico ontstaat op rifamycine-resistentie en falen van de behandeling.</p>
---	--	--

Antivirale middelen tegen hepatitis C-virus

<p>Ledipasvir/Sofosbuvir</p>	<p>Interactie met Stribild is niet onderzocht.</p> <p>Gelijktijdige toediening met Stribild kan leiden tot verhoogde blootstelling aan tenofovir.</p>	<p>Verhoogde plasmaconcentraties van tenofovir door gelijktijdige toediening van Stribild en ledipasvir/sofosbuvir kunnen bijwerkingen gerelateerd aan tenofovirdisoproxil, inclusief nieraandoeningen, doen toenemen. De veiligheid van tenofovirdisoproxil bij gelijktijdig gebruik met ledipasvir/sofosbuvir en een farmacokinetische 'booster' (bijv. cobicistat) is niet vastgesteld.</p> <p>Bij gebruik van deze combinatie is voorzichtigheid geboden en dient regelmatig de nierfunctie te worden gecontroleerd, als er geen andere alternatieven zijn (zie rubriek 4.4).</p>
<p>Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg eenmaal daags) + Elvitegravir/Cobicistat (150 mg/150 mg eenmaal daags)</p>	<p>Waargenomen:</p> <p>Ledipasvir: AUC: ↑ 78% C_{min}: ↑ 91% C_{max}: ↑ 63%</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↑ 36% C_{min}: n.v.t. C_{max}: ↑ 33%</p> <p>GS-331007⁵: AUC: ↑ 44% C_{min}: ↑ 53% C_{max}: ↑ 33%</p> <p>Elvitegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 36% C_{max}: ↔</p> <p>Cobicistat: AUC: ↑ 59% C_{min}: ↑ 325% C_{max}: ↔</p>	

<p>Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg eenmaal daags) + Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil (150 mg/150 mg/200 mg/245 mg eenmaal daags)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-3310075: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 45%</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 37%</p> <p>Elvitegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Cobicistat: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 71%</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 36% C_{min}: ↑ 45%</p>	<p>Verhoogde plasmaconcentraties van tenofovir door gelijktijdige toediening van Stribild en sofosbuvir/velpatasvir kunnen bijwerkingen gerelateerd aan tenofoviridisoproxil, inclusief nieraandoeningen, doen toenemen. De veiligheid van tenofoviridisoproxil bij gelijktijdig gebruik met sofosbuvir/velpatasvir en een farmacokinetische 'booster' (bijv. cobicistat) is niet vastgesteld.</p> <p>Bij gebruik van deze combinatie is voorzichtigheid geboden en dient regelmatig de nierfunctie te worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).</p>
<p>Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg eenmaal daags)⁶ + Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil (200 mg/245 mg eenmaal daags)⁷</p>	<p>Gelijktijdige toediening met Stribild kan leiden tot verhoogde blootstelling aan tenofovir.</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 39% C_{max}: ↑ 48% C_{min}: ↑ 47%</p>	<p>Verhoogde plasmaconcentraties van tenofovir door gelijktijdige toediening van Stribild en sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir kunnen bijwerkingen gerelateerd aan tenofoviridisoproxil, inclusief nieraandoeningen, doen toenemen. De veiligheid van tenofoviridisoproxil bij gelijktijdig gebruik met sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir en een farmacokinetische 'booster' (bijv. cobicistat) is niet vastgesteld.</p> <p>Bij gebruik van deze combinatie is voorzichtigheid geboden en dient regelmatig de nierfunctie te worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).</p>
<p>Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg eenmaal daags)⁶ + Elvitegravir/Cobicistat (150 mg/150 mg eenmaal daags)⁸</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 27% C_{min}: n.v.t.</p> <p>GS-3310075: AUC: ↑ 43% C_{max}: ↔ C_{min}: n.v.t.</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 46%</p> <p>Voxilaprevir: AUC: ↑ 171% C_{max}: ↑ 92% C_{min}: ↑ 350%</p> <p>Elvitegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 32%</p> <p>Cobicistat: AUC: ↑ 50% C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 250%</p>	<p>Bij gebruik van deze combinatie is voorzichtigheid geboden en dient regelmatig de nierfunctie te worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).</p>
<p>Nucleoside reverse transcriptaseremmers (NRTI's)</p>		

Didanosine	Gelijktijdige toediening van tenofoviridisoproxil en didanosine resulteert in een stijging van de systemische blootstelling aan didanosine met 40-60%.	<p>Gelijktijdige toediening van Stribild en didanosine wordt niet aanbevolen.</p> <p>Verhoogde systemische blootstelling aan didanosine kan didanosinegerelateerde bijwerkingen doen toenemen. Zelden zijn pancreatitis en lactaatacidose, soms met fatale gevolgen, gemeld. Gelijktijdige toediening van tenofoviridisoproxil en didanosine met een dosis van 400 mg per dag is geassocieerd met een significante afname van het aantal CD4-cellen, mogelijk veroorzaakt door een intracellulaire interactie die tot een stijging van gefosforyleerd (d.w.z. actief) didanosine leidt. Een lagere dosering van 250 mg didanosine, gelijktijdig met tenofoviridisoproxil toegediend, is geassocieerd met meldingen van een hoog percentage virologisch falen binnen verschillende geteste combinaties voor de behandeling van HIV-1-infectie.</p> <p>Wanneer echter met Stribild wordt gestart bij patiënten die eerder didanosine gebruikten of wanneer Stribild wordt stopgezet en er op een regime met didanosine wordt overgestapt, kan er een korte periode zijn waarin meetbare plasmaspiegels van didanosine en tenofovir voorkomen.</p>
Macrolide antibiotica		
Clarithromycine	<p>Interacties met componenten van Stribild zijn niet onderzocht.</p> <p>Concentraties van claritromycine en/of cobicistat kunnen veranderen bij gelijktijdige toediening van Stribild.</p>	Er is geen dosisaanpassing van claritromycine vereist voor patiënten met normale nierfunctie of lichte nierfunctiestoornis (ClCr 60-90 ml/min). Klinische controle wordt aanbevolen voor patiënten met een ClCr < 90 ml/min. Voor patiënten met een ClCr < 60 ml/min dienen andere antibacteriële middelen te worden overwogen.
Telitromycine	<p>Interacties met componenten van Stribild zijn niet onderzocht.</p> <p>Concentraties van telitromycine en/of cobicistat kunnen veranderen bij gelijktijdige toediening van Stribild.</p>	Klinische controle wordt aanbevolen bij gelijktijdige toediening van Stribild.
GLUCOCORTICOÏDEN		
Corticosteroïden		

<p>Corticosteroïden die voornamelijk door CYP3A worden gemetaboliseerd (waaronder betametason, budesonide, fluticason, mometason, prednison, triamcinolon).</p>	<p>Interacties met componenten van Stribild zijn niet onderzocht.</p> <p>De plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen kunnen verhoogd zijn wanneer gelijktijdig Stribild wordt toegediend, wat leidt tot verlaagde serumconcentraties van cortisol.</p>	<p>Gelijktijdig gebruik van Stribild en corticosteroïden die worden gemetaboliseerd door CYP3A (bijv. fluticasonpropionaat of andere inhalatie of nasale corticosteroïden) kan het risico verhogen op de ontwikkeling van systemische corticosteroïde effecten, waaronder cushingsyndroom en onderdrukking van de bijnierschorsfunctie.</p> <p>Gelijktijdige toediening met door CYP3A gemetaboliseerde corticosteroïden wordt niet aanbevolen, tenzij het potentiële voordeel voor de patiënt zwaarder weegt dan het risico, in welk geval patiënten moeten worden gecontroleerd op corticosteroïde effecten. Alternatieve corticosteroïden die minder afhankelijk zijn van CYP3A-metabolisme, bijvoorbeeld beclometason voor intranasaal gebruik of toediening door inhalatie, moeten worden overwogen, vooral bij langdurig gebruik.</p> <p>Bij gelijktijdige toediening van cutaan toegediende corticosteroïden die gevoelig zijn voor CYP3A-remming, raadpleeg de voorschrijfinformatie van de corticosteroïde voor aandoeningen of toepassingen die de systemische absorptie ervan verhogen.</p>
---	---	--

GENEESMIDDELEN of ORALE SUPPLEMENTEN DIE POLYVALENTE KATIONEN BEVATTEN (bijv. Mg, Al, Ca, Fe, Zn)

<p>Magnesium /aluminium bevattende antacidumsuspensie (enkelvoudige dosis van 20 ml)/Elvitegravir (enkelvoudige dosis van 50 mg)/ Ritonavir (enkelvoudige dosis van 100 mg)</p>	<p>Elvitegravir (antacidumsuspensie na ± 2 uur): AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Elvitegravir (gelijktijdige toediening): AUC: ↓ 45% C_{min}: ↓ 41% C_{max}: ↓ 47%</p> <p>De plasmaconcentraties van elvitegravir zijn met antacida lager door lokale complexvorming in het maag-darmkanaal en niet door veranderingen van de pH in de maag.</p>	<p>Het wordt aanbevolen om de toediening van Stribild en van antacida, geneesmiddelen of orale supplementen die polyvalente kationen bevatten met een interval van ten minste 4 uur gescheiden te houden.</p> <p>Zie voor informatie over andere maagzuurremmende middelen (bijv. H₂-receptorantagonisten en protonpompremmers): Onderzoek uitgevoerd met andere geneesmiddelen.</p>
<p>Calcium- of ijzersupplementen (waaronder multivitaminen) Andere kationen-bevattende antacida Kationen-bevattende laxantia Sucralfaat Gebufferde geneesmiddelen</p>	<p>Interacties met componenten van Stribild zijn niet onderzocht.</p> <p>De plasmaconcentraties van elvitegravir zijn met antacida, geneesmiddelen of orale supplementen die polyvalente kationen bevatten naar verwachting lager door lokale complexvorming in het maag-darmkanaal en niet door veranderingen van de pH in de maag.</p>	

ORALE ANTIDIABETICA

<p>Metformine</p>	<p>Interacties met componenten van Stribild zijn niet onderzocht.</p> <p>Cobicistat remt MATE1 reversibel en de concentraties van metformine kunnen verhoogd zijn bij gelijktijdige toediening met Stribild.</p>	<p>Zorgvuldige controle van patiënten en dosisaanpassing van metformine worden aanbevolen bij patiënten die Stribild innemen.</p>
-------------------	--	---

NARCOTISCHE ANALGETICA

Methadon/Elvitegravir/Cobicistat	<p>Methadon: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Cobicistat: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Elvitegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p>	Er is geen dosisaanpassing van methadon vereist.
Methadon/ Tenofoviridisoproxil	<p>Methadon: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p>	
Buprenorfine/Naloxon/ Elvitegravir/Cobicistat	<p>Buprenorfine: AUC: ↑ 35% C_{min}: ↑ 66% C_{max}: ↔</p> <p>Naloxon: AUC: ↓ 28% C_{max}: ↓ 28%</p> <p>Cobicistat: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Elvitegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p>	Er is geen dosisaanpassing van buprenorfine/naloxon vereist.
ORALE ANTICONCEPTIVA		
Drospirenon/ethinyloestradiol (3 mg/0,02 mg enkelvoudige dosis)/cobicistat (150 mg eenmaal daags)	<p>Interactie met Stribild niet onderzocht.</p> <p><i>Verwacht</i> Drospirenon: AUC: ↑</p>	De plasmaconcentraties van drospirenon kunnen verhoogd zijn bij gelijktijdige toediening met producten die cobicistat bevatten. Klinische controle wordt aanbevolen vanwege het potentieel voor hyperkaliëmie.
Norgestimaat (0,180/0,215 mg eenmaal daags)/Ethinyloestradiol (0,025 mg eenmaal daags)/Elvitegravir (150 mg eenmaal daags)/Cobicistat (150 mg eenmaal daags) ⁴	<p>Norgestimaat: AUC: ↑ 126% C_{min}: ↑ 167% C_{max}: ↑ 108%</p> <p>Ethinyloestradiol: AUC: ↓ 25% C_{min}: ↓ 44% C_{max}: ↔</p> <p>Elvitegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p>	<p>Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van Stribild en een hormonaal anticonceptivum. Het hormonale anticonceptivum moet ten minste 30 µg ethinyloestradiol bevatten en drospirenon of norgestimaat als het progestageen bevatten, of patiënten moeten een alternatieve, betrouwbare anticonceptiemethode toepassen (zie rubrieken 4.4 en 4.6).</p> <p>De langetermijneffecten van substantiële stijgingen van de blootstelling aan progestageen zijn niet bekend.</p>
ANTIARITMICA		
Digoxine (0,5 mg enkelvoudige dosis)/Cobicistat (150 mg meerdere doses)	<p>Digoxine: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 41%</p>	Het wordt aanbevolen de digoxinespiegels te controleren wanneer digoxine in combinatie met Stribild wordt gegeven.
Disopyramide Flecaïnone Systemische lidocaïne Mexiletine Propafenon	<p>Interacties met componenten van Stribild zijn niet onderzocht.</p> <p>De concentraties van deze antiaritmica kunnen verhoogd zijn bij gelijktijdige toediening met cobicistat.</p>	Voorzichtigheid is geboden en klinische controle wordt aanbevolen bij gelijktijdige toediening met Stribild.

ANTIHYPERTENSIVA		
Metoprolol Timolol	Interacties met componenten van Stribild zijn niet onderzocht. De concentraties van bètablokkers kunnen verhoogd zijn bij gelijktijdige toediening met cobicistat.	Klinische controle is aanbevolen en een dosisverlaging kan nodig zijn bij gelijktijdige toediening van deze middelen en Stribild.
Amlodipine Diltiazem Felodipine Nicardipine Nifedipine Verapamil	Interacties met componenten van Stribild zijn niet onderzocht. De concentraties van calciumkanaalblokkers kunnen verhoogd zijn bij gelijktijdige toediening met cobicistat.	Klinische controle van therapeutische effecten en bijwerkingen is aanbevolen bij gelijktijdige toediening van deze geneesmiddelen en Stribild.
ENDOTHELINERECEPTORANTAGONISTEN		
Bosentan	Interacties met componenten van Stribild zijn niet onderzocht. Gelijktijdige toediening met Stribild kan leiden tot een daling van de blootstelling aan elvitegravir en/of cobicistat, verlies van therapeutisch effect en ontwikkeling van resistentie.	Andere endothelinereceptorantagonisten dienen te worden overwogen.
ANTICOAGULANTIA		
Dabigatran	Interacties met componenten van Stribild zijn niet onderzocht. Gelijktijdige toediening met Stribild kan resulteren in verhoogde plasmaconcentraties van dabigatran, met soortgelijke effecten als die worden gezien bij andere sterke P-gp-remmers.	Gelijktijdige toediening van Stribild en dabigatran is gecontra-indiceerd.
Apixaban Rivaroxaban Edoxaban	Interacties met componenten van Stribild zijn niet onderzocht. Gelijktijdige toediening met Stribild kan resulteren in verhoogde plasmaconcentraties van de DOAC, wat kan leiden tot een verhoogde kans op bloedingen.	Gelijktijdige toediening van apixaban, rivaroxaban of edoxaban en Stribild wordt niet aanbevolen.
Warfarine	Interacties met componenten van Stribild zijn niet onderzocht. De concentraties van warfarine kunnen worden beïnvloed bij gelijktijdige toediening met Stribild.	Het wordt aanbevolen om de INR (<i>international normalised ratio</i>) te controleren bij gelijktijdige toediening met Stribild. De INR dient na het stoppen van de behandeling met Stribild nog enige weken te worden gecontroleerd.
TROMBOCYTENAGGREGATIEREMMERS		
Clopidogrel	Interacties met componenten van Stribild zijn niet onderzocht. Gelijktijdige toediening van clopidogrel met cobicistat leidt naar verwachting tot een afname van de plasmaconcentraties van actieve metabolieten van clopidogrel, wat de trombocytenaggregatieremmende werking van clopidogrel kan verminderen.	Gelijktijdige toediening van clopidogrel en Stribild wordt niet aanbevolen.
Prasugrel	Interacties met componenten van Stribild zijn niet onderzocht. Het is niet te verwachten dat Stribild een klinisch relevant effect heeft op de plasmaconcentraties van de actieve metaboliet van prasugrel.	Er is geen dosisaanpassing van prasugrel vereist.
ANTICONVULSIVA		

<p>Carbamazepine (200 mg tweemaal daags)/Elvitegravir (150 mg eenmaal daags)/Cobicistat (150 mg eenmaal daags)</p>	<p>Gelijktijdige toediening van carbamazepine, een sterke CYP3A-inductor, kan resulteren in significant afgenomen plasmaconcentraties van cobicistat en elvitegravir, wat kan leiden tot verlies van therapeutisch effect en ontwikkeling van resistentie.</p> <p>Carbamazepine: AUC: ↑ 43% C_{min}: ↑ 51% C_{max}: ↑ 40%</p> <p>Elvitegravir: AUC: ↓ 69% C_{min}: ↓ 97% C_{max}: ↓ 45%</p> <p>Cobicistat: AUC: ↓ 84% C_{min}: ↓ 90% C_{max}: ↓ 72%</p> <p>Carbamazepine-10,11-epoxide: AUC: ↓ 35% C_{min}: ↓ 41% C_{max}: ↓ 27%</p>	<p>Gelijktijdige toediening van Stribild met carbamazepine, fenobarbital of fenytoïne is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).</p>
GEÏNHALEERDE BÈTA-AGONISTEN		
<p>Salmeterol</p>	<p>Interacties met componenten van Stribild zijn niet onderzocht.</p> <p>Gelijktijdige toediening met Stribild kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van salmeterol, wat geassocieerd is met een potentieel voor ernstige en/of levensbedreigende bijwerkingen.</p>	<p>Gelijktijdige toediening van salmeterol en Stribild wordt niet aanbevolen.</p>
HMG-CO-A-REDUCTASEREMMERS		
<p>Rosuvastatine (enkelvoudige dosis 10 mg)/Elvitegravir (enkelvoudige dosis 150 mg)/Cobicistat (enkelvoudige dosis 150 mg)</p>	<p>Elvitegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Rosuvastatine: AUC: ↑ 38% C_{min}: n.v.t. C_{max}: ↑ 89%</p>	<p>De concentraties van rosuvastatine zijn tijdelijk verhoogd bij toediening met elvitegravir en cobicistat. Dosisaanpassingen zijn niet nodig bij toediening van rosuvastatine in combinatie met Stribild.</p>
<p>Atorvastatine (10 mg enkelvoudige dosis)/elvitegravir (150 mg eenmaal daags)/cobicistat (150 mg eenmaal daags)/emtricitabine (200 mg eenmaal daags)/tenofoviralfenamide (10 mg eenmaal daags)</p>	<p>Atorvastatine: AUC: ↑ 160% C_{min}: NB C_{max}: ↑ 132%</p> <p>Elvitegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p>	<p>De concentraties van atorvastatine zijn verhoogd bij gelijktijdige toediening met elvitegravir en cobicistat. Begin met de laagst mogelijke dosis atorvastatine en controleer zorgvuldig bij gelijktijdige toediening met Stribild.</p>
<p>Pitavastatine</p>	<p>Interacties met componenten van Stribild zijn niet onderzocht.</p> <p>De concentraties van pitavastatine kunnen verhoogd zijn bij toediening met elvitegravir en cobicistat.</p>	<p>Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van Stribild en pitavastatine.</p>
<p>Pravastatine Fluvastatine</p>	<p>Interacties met componenten van Stribild zijn niet onderzocht.</p> <p>De concentraties van deze HMG-Co-A-reductaseremmers zullen naar verwachting tijdelijk stijgen bij toediening met elvitegravir en cobicistat.</p>	<p>Dosisaanpassingen zijn niet nodig bij toediening in combinatie met Stribild.</p>
<p>Lovastatine Simvastatine</p>	<p>Interacties met componenten van Stribild zijn niet onderzocht.</p>	<p>Gelijktijdige toediening van Stribild en lovastatine en simvastatine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).</p>

FOSFODIËSTERASEREMMERS TYPE 5 (PDE-5)

Sildenafil Tadalafil Vardenafil	<p>Interacties met componenten van Stribild zijn niet onderzocht.</p> <p>PDE-5-remmers worden voornamelijk door CYP3A gemetaboliseerd. Gelijktijdige toediening met Stribild kan resulteren in verhoogde plasmaconcentraties van sildenafil en tadalafil, wat kan leiden tot met PDE-5-remmers geassocieerde bijwerkingen.</p>	<p>Gelijktijdige toediening van Stribild en sildenafil voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie is gecontra-indiceerd.</p> <p>Bij gelijktijdige toediening van Stribild en tadalafil voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie is voorzichtigheid geboden, waarbij dosisverlaging overwogen dient te worden.</p> <p>Voor de behandeling van erectiele disfunctie wordt aanbevolen om een enkelvoudige dosis sildenafil van maximaal 25 mg binnen 48 uur, een enkelvoudige dosis vardenafil van maximaal 2,5 mg binnen 72 uur of een enkelvoudige dosis tadalafil van maximaal 10 mg binnen 72 uur gelijktijdig met Stribild toe te dienen.</p>
---------------------------------------	--	---

ANTIDEPRESSIVA

Escitalopram Trazodon	<p>Interacties met componenten van Stribild zijn niet onderzocht.</p> <p>De concentraties van trazodon kunnen stijgen bij gelijktijdige toediening met cobicistat.</p>	Voorzichtige titratie van het antidepressivum en controle van de respons op het antidepressivum worden aanbevolen.
--------------------------	--	--

IMMUNOSUPPRESSIVA

Ciclosporine Sirolimus Tacrolimus	<p>Interacties met componenten van Stribild zijn niet onderzocht.</p> <p>De concentraties van deze immunosuppressiva kunnen verhoogd zijn bij toediening met cobicistat.</p>	Therapeutische controle wordt aanbevolen bij gelijktijdige toediening met Stribild.
---	--	---

SEDATIVA/HYPNOTICA

Buspiron Clorazepaat Diazepam Estazolam Flurazepam Oraal toegediend midazolam Triazolam Zolpidem	<p>Interacties met componenten van Stribild zijn niet onderzocht.</p> <p>Midazolam en triazolam worden voornamelijk door CYP3A gemetaboliseerd. Gelijktijdige toediening met Stribild kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen, wat geassocieerd is met een potentieel voor ernstige en/of levensbedreigende bijwerkingen.</p>	De gelijktijdige toediening van Stribild en oraal toegediend midazolam en triazolam is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Bij gebruik van andere sedativa/hypnotica kan dosisverlaging nodig zijn en wordt controle van de concentraties aanbevolen.
---	--	---

ANTI-JICHTMIDDELEN

Colchicine	<p>Interacties met componenten van Stribild zijn niet onderzocht.</p> <p>Gelijktijdige toediening met Stribild kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van dit geneesmiddel.</p>	Dosisverlagingen van colchicine kunnen nodig zijn. Stribild mag niet gelijktijdig met colchicine worden toegediend aan patiënten met een nier- of leverfunctiestoornis.
------------	---	---

n.v.t. = niet van toepassing

NB = niet berekend

DOAC = directe orale anticoagulantia

1 Wanneer gegevens beschikbaar zijn uit onderzoek naar geneesmiddeleninteracties.

2 Onderzoeken uitgevoerd met elvitegravir versterkt met ritonavir.

3 Dit zijn geneesmiddelen binnen dezelfde klasse waarvoor vergelijkbare interacties kunnen worden voorspeld.

4 Onderzoek uitgevoerd met gebruik van Stribild.

5 De meest voorkomende circulerende metaboliet van sofosbuvir.

6 Onderzoek uitgevoerd met extra voxilaprevir 100 mg om blootstellingen aan voxilaprevir te bereiken die worden verwacht bij HCV-geïnfecteerde patiënten.

7 Onderzoek uitgevoerd met emtricitabine/tenofoviridisoproxil + darunavir (800 mg) + ritonavir (100 mg).

8 Onderzoek uitgevoerd met elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovirafenamide-tablet met vaste-dosiscombinatie.

Onderzoek uitgevoerd met andere geneesmiddelen

Op basis van onderzoek naar geneesmiddeleninteracties dat is uitgevoerd met de componenten van Stribild zijn er geen klinisch significante geneesmiddeleninteracties waargenomen, en deze worden ook niet verwacht, tussen de componenten van Stribild en de volgende geneesmiddelen: entecavir, famciclovir, famotidine, omeprazol, ribavirine en sertraline.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden / anticonceptie voor mannen en vrouwen

Het gebruik van Stribild moet gepaard gaan met het gebruik van effectieve anticonceptie (zie rubriek 4.5).

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens (minder dan 300 zwangerschapsuitkomsten) over het gebruik van Stribild bij zwangere vrouwen. Een grote hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (meer dan 1.000 zwangerschapsuitkomsten) duidt er echter op dat emtricitabine en tenofoviridisoproxil niet tot afwijkingen leiden of foetaal/neonataal toxisch zijn.

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Het is aangetoond dat behandeling met cobicistat en elvitegravir tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap resulteert in een lagere blootstelling aan elvitegravir (zie rubriek 5.2). De cobicistatspiegels dalen en hebben mogelijk een onvoldoende versterkende werking. De substantieel verlaagde blootstelling aan elvitegravir kan resulteren in virologisch falen en een verhoogd risico op overdracht van de HIV-infectie van moeder op kind. Daarom mag de behandeling met Stribild niet worden gestart tijdens de zwangerschap, en moeten vrouwen die zwanger worden tijdens behandeling met Stribild worden overgeschakeld op een alternatief regime (zie rubriek 4.4).

Borstvoeding

Het is niet bekend of elvitegravir of cobicistat in de moedermelk wordt uitgescheiden. Het is aangetoond dat emtricitabine en tenofovir in de moedermelk worden uitgescheiden. Dieronderzoek heeft aangetoond dat elvitegravir, cobicistat en tenofovir in melk worden uitgescheiden. Er is onvoldoende informatie over de effecten van elvitegravir, cobicistat, emtricitabine en tenofoviridisoproxil op pasgeborenen/zuigelingen. Derhalve mag Stribild niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

Om overdracht van HIV naar de baby te voorkomen wordt aanbevolen dat vrouwen met HIV hun baby geen borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van Stribild op de vruchtbaarheid bij mensen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op schadelijke effecten van elvitegravir, cobicistat, emtricitabine of tenofoviridisoproxil op de vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Stribild heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten dienen echter ingelicht te worden over het feit dat er melding is gemaakt van duizeligheid, vermoeidheid en slaperigheid tijdens behandeling met Stribild.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gemelde bijwerkingen die mogelijk of waarschijnlijk verband hielden met Stribild in klinische onderzoeken tot en met 144 weken bij niet eerder behandelde volwassen patiënten waren misselijkheid (16%) en diarree (12%).

De meest gemelde bijwerkingen van Stribild in klinische onderzoeken tot en met 48 weken bij volwassen patiënten met virologische onderdrukking waren misselijkheid (3% tot 5%) en vermoeidheid (6%).

Bij patiënten die tenofoviridisoproxil ontvangen, zijn in zeldzame gevallen nierfunctiestoornis, nierfalen en soms voorkomende gevallen van proximale niertubulopathie (waaronder syndroom van Fanconi), soms leidend tot botafwijkingen (die zelden bijdragen aan het ontstaan van fracturen), gemeld. Controle van de nierfunctie wordt aanbevolen voor patiënten die Stribild krijgen (zie rubriek 4.4).

Stoppen van de behandeling met Stribild bij patiënten met gelijktijdige infectie met HIV en HBV kan gepaard gaan met ernstige acute exacerbaties

van hepatitis (zie rubriek 4.4).

Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen van Stribild uit de klinische fase 3-onderzoeken GS-US-236-0102 en GS-US-236-0103 alsmede de bijwerkingen van de behandeling met emtricitabine en tenofoviridisoproxil uit klinisch onderzoek en postmarketingervaring bij gebruik met andere antiretrovirale middelen worden hierna in tabel 2 genoemd, per lichaamssysteem, orgaanklasse en hoogste waargenomen frequentie. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. De frequentie wordt gedefinieerd als zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) of zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$).

Tabel 2: Samenvatting in tabelvorm van bijwerkingen die in verband gebracht worden met Stribild op basis van ervaring uit de fase 3-onderzoeken GS-US-236-0102 en GS-US-236-0103 en bijwerkingen van de behandeling met emtricitabine en tenofoviridisoproxil uit klinisch onderzoek en postmarketingervaring bij gebruik met andere antiretrovirale middelen

Frequentie	Bijwerking
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen:</i>	
Vaak:	neutropenie ¹
Soms:	anemie ^{1,2}
<i>Immuunsysteemaandoeningen:</i>	
Vaak:	allergische reactie ¹
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen:</i>	
Zeer vaak:	hypofosfatemie ^{1,3}
Vaak:	hyperglykemie ¹ , hypertriglyceridemie ¹ , verminderde eetlust
Soms:	hypokaliëmie ^{1,3}
Zelden:	lactatacidose ¹
<i>Psychische stoornissen:</i>	
Vaak:	slapeloosheid, ongewone dromen
Soms:	suïcidale gedachten en zelfmoordpoging (bij patiënten met een voorgeschiedenis van depressie of psychische stoornis), depressie
<i>Zenuwstelselaandoeningen:</i>	
Zeer vaak:	hoofdpijn, duizeligheid
<i>Maagdarmstelselaandoeningen:</i>	
Zeer vaak:	diarree, braken, misselijkheid
Vaak:	verhoogde amylasespiegels waaronder verhoogde pancreasamylasespiegels ¹ , verhoogde serumlipasespiegels ¹ , abdominale pijn, dyspepsie, obstipatie, abdominale distensie ¹ , flatulentie
Soms:	pancreatitis ¹
<i>Lever- en galaandoeningen:</i>	
Vaak:	verhoogde transaminasen ¹ , hyperbilirubinemie ¹
Zelden:	hepatische steatose ¹ , hepatitis ¹
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen:</i>	
Zeer vaak:	huiduitslag
Vaak:	vesiculobulair uitslag ¹ , pustuleuze uitslag ¹ , maculopapulair uitslag ¹ , jeuk ¹ , urticaria ¹ , huidverkleuring (toegenomen pigmentatie) ^{1,2}

Soms:	angio-oedeem ¹
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:</i>	
Zeer vaak:	verhoogd creatinekinase ¹
Vaak:	botmineraaldichtheid verlaagd
Soms:	rabdomyolyse ^{1,3} , spierzwakte ^{1,3}
Zelden:	osteomalacie (die zich manifesteert als botpijn en zelden bijdraagt aan het ontstaan van fracturen) ^{1,3,5} , myopathie ^{1,3}
<i>Nier- en urinewegaandoeningen:</i>	
Vaak:	verhoogd bloedcreatinine ⁴
Soms:	nierfalen ⁴ , proximale niertubulopathie waaronder verworven syndroom van Fanconi ⁴ , proteïnurie
Zelden:	acute tubulaire necrose ¹ , nefritis (inclusief acute interstitiële nefritis) ^{1,5} , nefrogene diabetes insipidus ¹
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:</i>	
Zeer vaak:	asthenie ¹
Vaak:	pijn ¹ , vermoeidheid

¹ Deze bijwerking werd niet waargenomen in de klinische fase 3-onderzoeken met Stribild, maar geïdentificeerd in klinisch onderzoek of postmarketingervaring met emtricitabine of tenofoviridisoproxil bij gebruik met andere antiretrovirale middelen.

² Bij toediening van emtricitabine aan pediatrie patiënten trad vaak anemie en zeer vaak huidverkleuring (toegenomen pigmentatie) op.

³ Deze bijwerking kan optreden als gevolg van proximale niertubulopathie. Er wordt vanuit gegaan dat dit bij afwezigheid van deze aandoening niet in een oorzakelijk verband staat met tenofoviridisoproxil.

⁴ Zie rubriek 4.8: 'Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen' voor meer informatie.

⁵ Deze bijwerking werd aan de hand van postmarketingbewaking geïdentificeerd voor emtricitabine of tenofoviridisoproxil, maar niet waargenomen in gerandomiseerd gecontroleerd klinisch onderzoek bij volwassenen of klinisch onderzoek bij pediatrie HIV-patiënten naar emtricitabine of in gerandomiseerd gecontroleerd klinisch onderzoek of het uitgebreide toegangsprogramma voor tenofoviridisoproxil. De frequentie categorie werd geschat aan de hand van een statistische berekening op basis van het totale aantal patiënten dat werd blootgesteld aan emtricitabine in gerandomiseerd gecontroleerd klinisch onderzoek (n = 1.563) of aan tenofoviridisoproxil in gerandomiseerd gecontroleerd klinisch onderzoek en het uitgebreide toegangsprogramma (n = 7.319).

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Nierfunctiestoornis

Over het algemeen verdween proximale niertubulopathie vanzelf of verbeterde na stoppen van de behandeling met tenofoviridisoproxil. Bij sommige patiënten verdwenen de afnamen in creatinineklaring echter niet volledig, hoewel de behandeling met tenofoviridisoproxil werd gestopt. Patiënten met risico op een nierfunctiestoornis (zoals patiënten met renale risicofactoren in de uitgangssituatie, voortgeschreden HIV-infectie, of patiënten die gelijktijdig nefrotoxische geneesmiddelen krijgen) lopen ondanks stoppen van de behandeling met tenofoviridisoproxil een verhoogd risico op een onvolledig herstel van de nierfunctie (zie rubriek 4.4).

In klinisch onderzoek met Stribild gedurende 144 weken stopten 13 personen (1,9%) in de Stribild-groep (n = 701) en 8 personen (2,3%) in de ATV/r+FTC/tenofoviridisoproxil-groep (n = 355) de behandeling met het onderzoeksgeneesmiddel vanwege een bijwerking aan de nieren. Het om deze reden stoppen van de behandeling gebeurde in 7 gevallen in de Stribild-groep en in 1 geval in de ATV/r+FTC/tenofoviridisoproxil-groep gedurende de eerste 48 weken. De typen bijwerkingen aan de nieren die met Stribild werden gezien, waren consistent met voorgaande ervaringen met tenofoviridisoproxil. Vier (0,6%) van de personen die Stribild kregen, ontwikkelden laboratoriumbevindingen die consistent waren met proximale tubulopathie, wat leidde tot het stoppen van de behandeling met Stribild gedurende de eerste 48 weken. Er zijn in de periode van week 48 tot week 144 geen extra gevallen van disfunctie van de proximale niertubuli gemeld. Twee van de vier personen hadden bij aanvang een nierfunctiestoornis (d.w.z. een geschatte creatinineklaring lager dan 70 ml/min). De laboratoriumbevindingen voor deze 4 personen met tekenen van proximale tubulopathie verbeterden na het stoppen van de behandeling met Stribild zonder klinische gevolgen, maar werden niet bij alle personen volledig hersteld. Drie personen (0,8%) die ATV/r+FTC/tenofoviridisoproxil kregen, ontwikkelden laboratoriumbevindingen die consistent waren met disfunctie van de proximale niertubuli, wat leidde tot het stoppen van de behandeling met ATV/r+FTC/tenofoviridisoproxil na week 96 (zie rubriek 4.4).

Het is aangetoond dat de cobicistat-component van Stribild de geschatte creatinineklaring doet afnemen door remming van tubulaire secretie van creatinine, zonder dat de glomerulaire functie van de nieren wordt aangetast. In de onderzoeken GS-US-236-0102 en GS-US-236-0103 traden afnames van de creatinineklaring vroeg tijdens de behandeling met Stribild op, waarna ze stabiliseerden. De gemiddelde verandering van de geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR), berekend volgens de Cockcroft-Gault-methode, bedroeg na 144 weken behandeling -14,0 ± 16,6 ml/min voor Stribild, -1,9 ± 17,9 ml/min voor EFV/FTC/tenofoviridisoproxil en -9,8 ± 19,4 ml/min voor ATV/r+FTC/tenofoviridisoproxil.

Lactaatacidose

Er zijn gevallen van lactaatacidose gemeld met tenofoviridisoproxil alleen of in combinatie met andere antiretrovirale middelen. Patiënten met predisponerende factoren, zoals patiënten met gedecompenseerde leverziekte of patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen krijgen waarvan bekend is dat ze lactaatacidose induceren, lopen een verhoogd risico op het krijgen van ernstige lactaatacidose tijdens behandeling met tenofoviridisoproxil, inclusief fatale gevolgen.

Metabole parameters

Het gewicht en de serumlipiden- en bloedglucosespiegels kunnen toenemen tijdens antiretrovirale behandeling (zie rubriek 4.4).

Immuunreactiveringssyndroom

Bij met HIV geïnfecteerde patiënten die op het moment dat CART wordt gestart een ernstige immuundeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische infecties voordoen. Auto-immuunaandoeningen (zoals de ziekte van Graves en auto-immuunhepatitis) zijn ook gemeld; de gerapporteerde tijd tot het eerste optreden is echter erg variabel en deze voorvallen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden (zie rubriek 4.4).

Osteonecrose

Er zijn gevallen van osteonecrose gemeld, vooral bij patiënten met algemeen erkende risicofactoren, voortgeschreden HIV-infectie of langdurige blootstelling aan CART. De frequentie hiervan is niet bekend (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Onderzoeken met Stribild

De veiligheid van Stribild bij 50 niet eerder behandelde, HIV-1-geïnfecteerde pediatrische patiënten in de leeftijd van 12 tot 18 jaar werd gedurende 48 weken onderzocht in een open-label klinisch onderzoek (GS-US-236-0112, zie rubriek 5.1). Bij dit onderzoek bleek het veiligheidsprofiel van Stribild vergelijkbaar met dat voor volwassenen (zie rubriek 4.8, *Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm*). Bij de 50 pediatrische patiënten die Stribild kregen, nam de gemiddelde BMD toe vanaf de uitgangswaarde tot week 48: +0,68% voor de lumbale wervelkolom en +0,77% voor het hele lichaam minus het hoofd. De gemiddelde veranderingen ten opzichte van de uitgangswaarde van de BMD Z-scores (gecorrigeerd voor lengte en leeftijd) bedroegen in week 48 -0,09 voor de lumbale wervelkolom en -0,12 voor het hele lichaam minus het hoofd.

Onderzoeken met emtricitabine

De beoordeling van bijwerkingen van emtricitabine is gebaseerd op ervaringen in drie pediatrische onderzoeken (n = 169) waarbij niet eerder behandelde (n = 123) en wél eerder behandelde (n = 46) HIV-geïnfecteerde pediatrische patiënten in de leeftijd van 4 maanden tot 18 jaar werden behandeld met emtricitabine in combinatie met andere antiretrovirale middelen. Naast de bij volwassenen gemelde bijwerkingen kwamen anemie (9,5%) en huidverkleuring (31,8%) in klinische onderzoeken vaker voor bij pediatriche patiënten dan bij volwassenen (zie rubriek 4.8, *Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm*).

Onderzoeken met tenofoviridisoproxil

De beoordeling van bijwerkingen van tenofoviridisoproxil is gebaseerd op twee gerandomiseerde onderzoeken (GS-US-104-0321 en GS-US-104-0352) bij 184 HIV-1-geïnfecteerde pediatriche patiënten (in de leeftijd van 2 tot 18 jaar) die gedurende 48 weken werden behandeld met tenofoviridisoproxil (n = 93) of placebo/werkzaam vergelijkingsmiddel (n = 91) in combinatie met andere antiretrovirale middelen (zie rubriek 5.1). De bijwerkingen die werden waargenomen bij pediatriche patiënten behandeld met tenofoviridisoproxil, kwamen overeen met de bijwerkingen waargenomen in klinisch onderzoek met tenofoviridisoproxil bij volwassenen (zie rubriek 4.8 *Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm* en rubriek 5.1).

Afnames in BMD zijn gemeld bij pediatriche patiënten. Bij HIV-1-geïnfecteerde adolescenten (in de leeftijd van 12 tot 18 jaar) waren de BMD Z-scores bij proefpersonen die tenofoviridisoproxil kregen, lager dan bij proefpersonen die placebo kregen. Bij HIV-1-geïnfecteerde kinderen (in de leeftijd van 2 tot en met 15 jaar) waren de waargenomen BMD Z-scores bij proefpersonen die overschakelden op tenofoviridisoproxil lager dan bij proefpersonen die doorgingen met hun behandeling met stavudine of zidovudine (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

In onderzoek GS-US-104-0352 werden 89 pediatriche patiënten met een mediane leeftijd van 7 jaar (spreiding 2 t/m 15 jaar) blootgesteld aan tenofoviridisoproxil gedurende een mediaan van 331 weken. Bij acht van de 89 patiënten (9,0%) werd de behandeling met het onderzoeksgeneesmiddel gestopt wegens bijwerkingen aan de nieren. Vijf proefpersonen (5,6%) hadden laboratoriumuitslagen die klinisch overeenkwamen met proximale niertubulopathie, en bij 4 van deze proefpersonen werd gestopt met de behandeling met tenofoviridisoproxil. Zeven patiënten hadden geschatte waarden van de glomerulusfiltratiesnelheid (GFR) tussen 70 en 90 ml/min/1,73 m². Van hen ondervonden 3 patiënten gedurende de therapie een klinisch betekenisvolle afname in geschatte GFR die verbeterde na stopzetting van de behandeling met tenofoviridisoproxil.

Er zijn onvoldoende veiligheidsgegevens beschikbaar voor kinderen jonger dan 12 jaar. Stribild wordt niet aanbevolen voor deze patiënten (zie rubriek 4.2).

Andere speciale patiëntgroep(en)

Patiënten met nierfunctiestoornis

Aangezien tenofoviridisoproxil nefrotoxiciteit kan veroorzaken, wordt aanbevolen de nierfunctie nauwlettend te controleren bij volwassenen met een nierfunctiestoornis die met Stribild worden behandeld (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 5.2). Het gebruik van Stribild wordt niet aanbevolen bij pediatriche patiënten met een nierfunctiestoornis (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Exacerbaties van hepatitis na stopzetting van de behandeling

Bij HIV-patiënten met gelijktijdige HBV-infectie hebben klinisch onderzoek en laboratoriumonderzoek aanwijzingen voor hepatitis opgeleverd na stopzetting van de behandeling (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem:

België

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Bij een overdosis moet de patiënt op verschijnselen van toxiciteit (zie rubriek 4.8) gecontroleerd worden, en waar nodig moet ondersteunende standaardbehandeling toegepast worden.

Er is geen specifiek tegengif voor overdosering met Stribild. Omdat elvitegravir en cobicistat in hoge mate gebonden zijn aan plasmaproteïnen is het onwaarschijnlijk dat elvitegravir en cobicistat significant verwijderd worden door middel van hemodialyse of peritoneale dialyse. Max. 30% van de dosis emtricitabine en ca. 10% van de dosis tenofovir kan verwijderd worden door middel van hemodialyse. Het is niet bekend of emtricitabine of tenofovir verwijderd kan worden door middel van peritoneale dialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antivirale middelen voor systemisch gebruik; antivirale geneesmiddelen voor de behandeling van HIV-infecties, combinaties. ATC-code: J05AR09

Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

Elvitegravir is een HIV-1 *integrase strand transfer inhibitor* (INSTI). Integrase is een door HIV-1 gecodeerd enzym dat nodig is voor de virusreproductie. Remming van integrase voorkomt de integratie van HIV-1-DNA in het genomisch DNA van de gastheer, waardoor de vorming van het HIV-1-provirus en de propagatie van de virusinfectie worden geblokkeerd.

Cobicistat is een selectieve, op het mechanisme gebaseerde remmer van cytochromen P450 van de CYP3A-subfamilie. Remming van CYP3A-gemedieerd metabolisme door cobicistat verhoogt de systemische blootstelling van CYP3A-substraten zoals elvitegravir, terwijl de biologische beschikbaarheid wordt beperkt en de halfwaardetijd wordt bekort door CYP3A-afhankelijk metabolisme.

Emtricitabine is een nucleosideanaloog van cytidine. Tenofoviridisoproxil wordt *in vivo* omgezet in tenofovir, een nucleosidemonofosfaatanaaloog (nucleotideanaloog) van adenosine-monofosfaat. Zowel emtricitabine als tenofovir werken specifiek tegen het humaan immunodeficiëntievirus (HIV-1 en HIV-2) en het hepatitis B-virus.

Emtricitabine en tenofovir worden gefosforyleerd door cellulaire enzymen om zo respectievelijk emtricitabinetrisfosfaat en tenofovirdifosfaat te vormen. *In-vitro*-onderzoek heeft aangetoond dat zowel emtricitabine als tenofovir volledig gefosforyleerd kunnen worden wanneer deze samen in cellen gecombineerd worden. Emtricitabinetrisfosfaat en tenofovirdifosfaat remmen de HIV-1 reverse transcriptase competitief, wat DNA-keten-terminatie tot gevolg heeft.

Zowel emtricitabinetrisfosfaat als tenofovirdifosfaat zijn zwakke remmers van DNA-polymerases bij zoogdieren en noch *in vitro* noch *in vivo* was er bewijs van toxiciteit voor mitochondria.

Antivirale werking *in vitro*

De combinaties met twee geneesmiddelen en de drievoudige combinatie van elvitegravir, emtricitabine en tenofovir vertoonden in celkweken synergistische activiteit. Antivirale synergie bleef behouden voor elvitegravir, emtricitabine en tenofovir bij testen in aanwezigheid van cobicistat. Er werd voor deze combinaties geen antagonisme waargenomen.

De antivirale werking van elvitegravir tegen laboratoriumisolaten en klinische isolaten van HIV-1 werd onderzocht in lymfoblastoïde cellen, monocytair/macrofage cellen en lymfocyten uit perifere bloed. De waarden voor de 50% effectieve concentraties (EC₅₀) lagen in het bereik van 0,02 tot 1,7 nM. Elvitegravir vertoonde antivirale werking in celkweken tegen HIV-1-subtypen A, B, C, D, E, F, G en O (EC₅₀-waarden varieerden van 0,1 tot 1,3 nM) en tegen HIV-2 (EC₅₀: 0,53 nM).

Cobicistat heeft geen detecteerbare anti-HIV-activiteit en verzwakt of versterkt de antivirale effecten van elvitegravir, emtricitabine of tenofovir niet.

De antivirale werking van emtricitabine tegen laboratoriumisolaten en klinische isolaten van HIV-1 werd onderzocht in lymfoblastoïde cellijnen, de MAGI-CCR5-cel lijn en mononucleaire cellen uit perifere bloed. De EC₅₀-waarden lagen voor emtricitabine in het bereik van 0,0013 tot 0,64 µM. Emtricitabine liet antivirale werking in celkweken zien tegen HIV-1-subtypen A, B, C, D, E, F en G (EC₅₀-waarden varieerden van 0,007 tot 0,075 µM) en vertoonde stamspecifieke werking tegen HIV-2 (EC₅₀-waarden varieerden van 0,007 tot 1,5 µM).

De antivirale werking van tenofovir tegen laboratoriumisolaten en klinische isolaten van HIV-1 werd onderzocht in lymfoblastoïde cellijnen, primaire monocytair/macrofage cellen en lymfocyten uit perifere bloed. De EC₅₀-waarden voor tenofovir lagen tussen 0,04 en 8,5 µM. Tenofovir vertoonde antivirale werking in celkweken tegen HIV-1-subtypen A, B, C, D, E, F, G en O (EC₅₀-waarden varieerden van 0,5 tot 2,2 µM) en stamspecifieke werking tegen HIV-2 (EC₅₀-waarden varieerden van 1,6 tot 5,5 µM).

Resistentie

In celkweken

In vitro en bij het HIV-1 van sommige patiënten is resistentie tegen emtricitabine of tenofovir waargenomen door de ontwikkeling van de met emtricitabine-resistentie geassocieerde M184V- of M184I-substitutie in reverse transcriptase of de met tenofovir-resistentie geassocieerde

K65R-substitutie in reverse transcriptase. Daarnaast is klinisch een K70E-substitutie in reverse transcriptase van HIV-1 geselecteerd door tenofoviridisoproxil. Deze substitutie leidt tot een in geringe mate verminderde gevoeligheid voor abacavir, emtricitabine, tenofovir en lamivudine.

Emtricitabine-resistente virussen met de M184V/I-substitutie waren kruisresistent tegen lamivudine, maar bleven hun gevoeligheid voor didanosine, stavudine, tenofovir en zidovudine behouden. De K65R-substitutie kan ook worden geselecteerd door abacavir, stavudine of didanosine en resulteert in verminderde gevoeligheid voor deze middelen plus lamivudine, emtricitabine en tenofovir. Tenofoviridisoproxil dient vermeden te worden bij patiënten met HIV-1 dat de K65R-substitutie bevat.

In patiënten vertoonde HIV-1 dat drie of meer thymidine-analoog geassocieerde mutaties (*Thymidine-analogue Associated Mutations, TAMs*) tot expressie bracht die ofwel de M41L- of de L210W-mutatie in het reverse transcriptase omvatten, verminderde gevoeligheid voor de behandeling met tenofoviridisoproxil.

Er zijn HIV-1-isolaten met verminderde gevoeligheid voor elvitegravir geselecteerd in celkweeken. Verminderde gevoeligheid voor elvitegravir werd het meest geassocieerd met de integrasesubstituties T66I, E92Q en Q148R. Andere integrasesubstituties die in celkweekselecties werden waargenomen, waren onder meer H51Y, F121Y, S147G, S153Y, E157Q en R263K. HIV-1 met de met raltegravir geselecteerde substituties T66A/K, Q148H/K en N155H vertoonde kruisresistentie tegen elvitegravir. Primaire mutaties voor raltegravir/elvitegravir hebben als enkelvoudige mutaties geen invloed op de gevoeligheid *in vitro* voor dolutegravir en de extra aanwezigheid van secundaire mutaties (behalve Q148) leidt ook niet tot relevante vermindering van de gevoeligheid in experimenten met *site-directed* mutanten.

Er kan *in vitro* geen ontwikkeling van resistentie tegen cobicistat in HIV-1 worden aangetoond, vanwege het gebrek aan antivirale werking.

Substantiële kruisresistentie werd waargenomen tussen de meeste elvitegravir-resistente HIV-1-isolaten en raltegravir, en tussen emtricitabine-resistente isolaten en lamivudine. Patiënten bij wie de behandeling met Stribild faalde en bij wie zich HIV-1-resistentiesubstituties tegen Stribild ontwikkelden, hadden virus dat gevoelig bleef voor alle proteaseremmers, NNRTI's en de meeste andere NRTI's.

Bij niet eerder behandelde patiënten

In een gepoolde analyse van nog niet eerder met antiretrovirale middelen behandelde patiënten die Stribild kregen in de fase 3-onderzoeken GS-US-236-0102 en GS-US-236-0103 tot en met week 144 werd genotypering verricht op HIV-1-isolaten uit plasma van alle patiënten met bevestigd virologisch falen of met HIV-1 RNA > 400 kopieën/ml bij virologisch falen, in week 48, in week 96, in week 144 of op het moment van vroegtijdige stopzetting van de behandeling met het onderzoeksgeneesmiddel. Vanaf week 144 werd de ontwikkeling van één of meer, vooral met elvitegravir-, emtricitabine- of tenofovir-resistentie geassocieerde substituties waargenomen bij 18 van de 42 patiënten met evalueerbare genotypegegevens van gepaarde isolaten die bij aanvang en na falende behandeling met Stribild werden verkregen (2,6%, 18/701 patiënten). Van de 18 patiënten die virale resistentie ontwikkelden, gebeurde dit bij 13 patiënten in de periode tot en met week 48, bij 3 patiënten tussen week 48 en week 96 en bij 2 patiënten tussen week 96 en week 144 van de behandeling. De substituties waren M184V/I (n = 17) en K65R (n = 5) in reverse transcriptase en E92Q (n = 9), N155H (n = 5), Q148R (n = 3), T66I (n = 2) en T97A (n = 1) in integrase. Andere substituties in integrase die voorkwamen naast een primaire INSTI-resistentiesubstitutie, elk in een enkel geval, waren H51Y, L68V, G140C, S153A, E157Q en G163R. De meeste patiënten die resistentiesubstituties ontwikkelden tegen elvitegravir ontwikkelden resistentiesubstituties tegen zowel emtricitabine als elvitegravir. In fenotypische analyses van isolaten van patiënten in de resistentie-analysepopulatie hadden 13 patiënten (31%) HIV-1-isolaten met verminderde gevoeligheid voor elvitegravir, 17 patiënten (40%) hadden verminderde gevoeligheid voor emtricitabine en 2 patiënten (5%) hadden verminderde gevoeligheid voor tenofovir.

In onderzoek GS-US-236-0103 hadden 27 patiënten die werden behandeld met Stribild bij aanvang HIV-1 met de NNRTI-geassocieerde K103N-substitutie in reverse transcriptase; zij hadden een vergelijkbaar virologisch succes (82% in week 144) als de totale populatie (78%) en geen opkomende resistentie tegen elvitegravir, emtricitabine of tenofovir in hun HIV-1.

Bij patiënten met virologische onderdrukking

Er is geen opkomende resistentie tegen Stribild vastgesteld in klinische onderzoeken met patiënten met virologische onderdrukking die overschakelden van een regime met een met ritonavir versterkte proteaseremmer (PI+RTV) (onderzoek GS-US-236-0115), een NNRTI (onderzoek GS-US-236-0121) of raltegravir (RAL) (onderzoek GS-US-236-0123).

Twintig patiënten uit deze onderzoeken die overschakelden op Stribild hadden de NNRTI-geassocieerde K103N-substitutie al in hun genotype voordat zij begonnen met de initiële antiretrovirale therapie. Achttien van deze 20 patiënten behielden virologische onderdrukking tot en met week 48. Vanwege schending van het protocol stopten twee patiënten met al aanwezige K103N-substituties vroegtijdig met HIV-1 RNA < 50 kopieën/ml.

Klinische ervaring

De werkzaamheid van Stribild bij met HIV-1 geïnfecteerde, niet eerder behandelde volwassen patiënten is gebaseerd op de analyses van gegevens over 144 weken uit 2 gerandomiseerde, dubbelblinde, actief-gecontroleerde fase 3-onderzoeken, GS-US-236-0102 en GS-US-236-0103 (n = 1.408). De werkzaamheid van Stribild bij met HIV-1 geïnfecteerde volwassen patiënten met virologische onderdrukking is gebaseerd op de analyses van gegevens over 48 weken van twee gerandomiseerde, open-label onderzoeken (onderzoeken GS-US-236-0115 en GS-US-236-0121) en een open-label onderzoek met één enkele groep (onderzoek GS-US-236-0123) (n = 910; 628 kregen Stribild).

Niet eerder behandelde, met HIV-1 geïnfecteerde volwassen patiënten

In onderzoek GS-US-236-0102 kregen met HIV-1 geïnfecteerde, nog niet eerder met antiretrovirale middelen behandelde, volwassen patiënten een eenmaaldaagse behandeling met Stribild of een eenmaaldaagse behandeling met een vaste-dosiscombinatie EFV/FTC/tenofoviridisoproxil. In onderzoek GS-US-236-0103 kregen met HIV-1 geïnfecteerde, nog niet eerder met antiretrovirale middelen behandelde, volwassen patiënten een eenmaaldaagse behandeling met Stribild of met atazanavir versterkt met ritonavir (ATV/r) plus een vaste-dosiscombinatie emtricitabine (FTC)/tenofoviridisoproxil. In beide onderzoeken werd na 48 weken de virologische respons in beide behandelgroepen beoordeeld. Virologische respons was gedefinieerd als het bereiken van een niet-detecteerbare virusbelasting (< 50 HIV-1 RNA-kopieën/ml, snapshot-analyse).

De uitgangskennmerken en de behandelingsresultaten worden voor beide onderzoeken, GS-US-236-0102 en GS-US-236-0103, weergegeven in respectievelijk tabel 3 en tabel 4.

Tabel 3: Demografische gegevens en uitgangskennmerken voor nog niet eerder met antiretrovirale middelen behandelde, met HIV-1 geïnfecteerde volwassen personen in onderzoeken GS-US-236-0102 en GS-US-236-0103

	Onderzoek GS-US-236-0102		Onderzoek GS-US-236-0103	
	Stribild n = 348	EFV/FTC/ tenofoviridisoproxil n = 352	Stribild n = 353	ATV/r + FTC/ tenofoviridisoproxil n = 355
Demografische gegevens				
Gemiddelde leeftijd, jaar (bereik)	38,0 (18-67)		38,0 (19-72)	
Geslacht				
Mannen	89%		90%	
Vrouwen	11%		10%	
Etniciteit				
Blank	63%		74%	
Zwart/Afrikaans Amerikaans	28%		17%	
Aziatisch	2%		5%	
Overige	7%		4%	
Ziektekenmerken in de uitgangssituatie^a				
Gemiddeld plasma HIV-1 RNA (bereik) log ₁₀ kopieën/ml in de uitgangssituatie	4,8 (2,6-6,5)		4,8 (1,7-6,6)	
Percentage personen met virusbelasting > 100.000 kopieën/ml	33		40	
Gemiddelde CD4 ⁺ -celtelling (bereik), x 10 ⁶ cellen/l in de uitgangssituatie	386 (3-1.348)		370 (5-1.132)	
Percentage personen met CD4 ⁺ -celtelling ≤ 200 cellen/mm ³	13		13	

a Patiënten werden in beide onderzoeken gestratificeerd op basis van de uitgangswaarde voor HIV-1 RNA

Tabel 4: Virologisch resultaat van de gerandomiseerde behandelingen van onderzoeken GS-US-236-0102 en GS-US-236-0103 in week 48 (snapshot-analyse)^a en week 144^b

	Week 48				Week 144			
	Onderzoek GS-US-236-0102		Onderzoek GS-US-236-0103		Onderzoek GS-US-236-0102		Onderzoek GS-US-236-0103	
	Stribild n = 348	EFV/ FTC/ tenofovir- disoproxil n = 352	Stribild n = 353	ATV/r + FTC/ tenofovir- disoproxil n = 355	Stribild n = 348	EFV/ FTC/ tenofovir- disoproxil n = 352	Stribild n = 353	ATV/r + FTC/ tenofovir- disoproxil n = 355
Virologisch succes HIV-1 RNA < 50 kopieën/ml	88%	84%	90%	87%	80%	75%	78%	75%
Verskil in behandelingen	3,6% (95% BI = -1,6%; 8,8%)		3,0% (95% BI = -1,9%; 7,8%)		4,9% (95% BI = -1,3%; 11,1%)		3,1% (95% BI = -3,2%; 9,4%)	
Virologisch falen^c	7%	7%	5%	5%	7%	10%	8%	7%
Geen virologische gegevens in het week 48- of het week 144-venster								
Onderzoeks- geneesmiddel gestaakt vanwege bijwerking of overlijden ^d	3%	5%	3%	5%	6%	8%	6%	8%
Onderzoeks- geneesmiddel gestaakt om andere redenen en laatste beschikbare waarde voor HIV-1 RNA < 50 kopieën/ml ^e	2%	3%	2%	3%	5%	7%	8%	9%
Ontbrekende gegevens in venster, maar het onderzoeks- geneesmiddel wordt nog ingenomen	0%	0%	0%	0%	1%	0%	1%	1%

a Het week 48-venster ligt tussen dag 309 en dag 378 (inclusief).

b Het week 144-venster ligt tussen dag 967 en dag 1.050 (inclusief).

c Dit zijn personen die ≥ 50 kopieën/ml hadden in het week 48- of het week 144-venster, personen die vroegtijdig zijn gestopt vanwege gebrek aan of verlies van werkzaamheid, personen die om andere redenen dan een bijwerking, overlijden of gebrek aan of verlies van werkzaamheid zijn gestopt en op het moment van stoppen een viruswaarde van ≥ 50 kopieën/ml hadden.

d Dit zijn patiënten die zijn gestopt vanwege een bijwerking of overlijden, op enig moment vanaf dag 1 tot het eind van het tijdvenster, als dit resulteerde in het ontbreken van virologische gegevens tijdens behandeling gedurende het opgegeven venster.

e Dit zijn personen die zijn gestopt om andere redenen dan een bijwerking, overlijden of gebrek aan of verlies van werkzaamheid, bijv. het intrekken van de toestemming, loss to follow-up, enz.

Stribild voldeed aan de non-inferioriteitscriteria door het bereiken van HIV-1 RNA < 50 kopieën/ml, wanneer werd vergeleken met efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil en wanneer werd vergeleken met atazanavir/ritonavir + emtricitabine/tenofoviridisoproxil.

In onderzoek GS-US-236-0102 bedroeg de gemiddelde stijging in CD4⁺-celtelling ten opzichte van de uitgangswaarde in week 48 bij de met Stribild behandelde patiënten 239 cellen/mm³ en bij de met EFV/FTC/tenofoviridisoproxil behandelde patiënten 206 cellen/mm³. In week 144 bedroeg de gemiddelde stijging in CD4⁺-celtelling ten opzichte van de uitgangswaarde bij de met Stribild behandelde patiënten 321 cellen/mm³ en bij de met EFV/FTC/tenofoviridisoproxil behandelde patiënten 300 cellen/mm³. In onderzoek GS-US-236-0103 bedroeg de gemiddelde stijging in CD4⁺-celtelling ten opzichte van de uitgangswaarde in week 48 bij de met Stribild behandelde patiënten 207 cellen/mm³ en bij de met ATV/r+FTC/tenofoviridisoproxil behandelde patiënten 211 cellen/mm³. In week 144 bedroeg de gemiddelde stijging in CD4⁺-celtelling ten opzichte van de uitgangswaarde bij de met Stribild behandelde patiënten 280 cellen/mm³ en bij de met ATV/r+FTC/tenofoviridisoproxil behandelde patiënten 293 cellen/mm³.

Met HIV-1 geïnfecteerde patiënten met virologische onderdrukking

In onderzoek GS-US-236-0115 en onderzoek GS-US-236-0121 moesten patiënten op hun eerste of tweede antiretrovirale behandelingsregime staan, zonder een voorgeschiedenis van virologisch falen, ze mochten op dat moment noch in het verleden resistentie tegen de antiretrovirale componenten van Stribild vertonen of vertoond hebben en er moest sprake zijn van virologische onderdrukking met een PI+RTV of met een NNRTI in combinatie met FTC/tenofoviridisoproxil (HIV-1 RNA < 50 kopieën/ml) gedurende minimaal zes maanden voorafgaand aan de screening. Patiënten werden gerandomiseerd in een verhouding van 2:1 om ofwel over te schakelen op Stribild, of hun al bij aanvang gebruikte antiretrovirale regime (SBR, *Stayed on Baseline Regimen*) gedurende 48 weken voort te zetten. In onderzoek GS-US-236-0115 bedroegen de percentages voor virologisch succes: Stribild 93,8% (272 van de 290 patiënten); SBR 87,1% (121 van de 139 patiënten). De gemiddelde stijging in CD4⁺-celtelling, ten opzichte van de uitgangswaarde, bedroeg bij de met Stribild behandelde patiënten 40 cellen/mm³ en bij de met PI+RTV+FTC/tenofoviridisoproxil behandelde patiënten 32 cellen/mm³ in week 48. In onderzoek GS-US-236-0121 bedroegen de percentages voor virologisch succes: Stribild 93,4%

(271 van de 290 patiënten) en SBR 88,1% (126 van de 143 patiënten). De gemiddelde stijging in CD4⁺-celtelling, ten opzichte van de uitgangswaarde, bedroeg bij de met Stribild behandelde patiënten 56 cellen/mm³ en bij de met NNRTI+FTC/tenofoviridisoproxil behandelde patiënten 58 cellen/mm³ in week 48.

In onderzoek GS-US-236-0123 moesten patiënten eerder gedurende minimaal zes maanden alleen RAL in combinatie met FTC/tenofoviridisoproxil hebben gekregen als hun eerste antiretrovirale regime. Patiënten moesten gedurende minimaal zes maanden vóór hun opname in het onderzoek stabiele virologische onderdrukking hebben gehad, ze mochten op dat moment noch in het verleden resistentie tegen de antiretrovirale componenten van Stribild vertonen of vertoond hebben en ze moesten bij screening HIV-1 RNA < 50 kopieën/ml hebben. Alle 48 patiënten die minimaal één dosis Stribild kregen, behielden tot en met week 48 virologische onderdrukking (HIV-1 RNA < 50 kopieën/ml). De gemiddelde stijging in CD4⁺-celtelling ten opzichte van de uitgangswaarde bedroeg 23 cellen/mm³ in week 48.

Pediatrische patiënten

Onderzoeken met Stribild

De werkzaamheid en veiligheid van Stribild bij niet eerder behandelde, HIV-1-geïnfecteerde pediatrische patiënten in de leeftijd van 12 tot 18 jaar is gebaseerd op analyses van de gegevens over 48 weken uit het open-label onderzoek met één groep GS-US-236-0112 (n = 50). De gemiddelde leeftijd bedroeg 15 jaar (spreiding 12–17), 70% was man, 68% zwart, 28% Aziatisch. De uitgangswaarde van het gemiddelde plasma HIV-1 RNA bedroeg 4,60 log₁₀ kopieën/ml, de uitgangswaarde van de CD4⁺ cel telling bedroeg 399 cellen/mm³ (spreiding 133–734) en de uitgangswaarde van het gemiddelde CD4+% bedroeg 20,9% (spreiding 4,5%–41,1%). Twintig procent had als uitgangswaarde een plasma HIV-1 RNA van > 100.000 kopieën/ml.

In week 48 bereikten 44 van de 50 (88%) adolescente patiënten behandeld met Stribild een HIV-1 RNA van < 50 kopieën/ml en bereikten 4 een HIV-1 RNA van ≥ 50 kopieën/ml; 1 patiënt stopte met het onderzoeksgeneesmiddel en 1 had geen virologische gegevens in week 48. De gemiddelde afname van HIV-1 RNA bedroeg -3,16 log₁₀ kopieën/ml, en de gemiddelde toename van de CD4⁺ cel telling bedroeg 229 cellen/mm³. Tot en met week 48 werd geen opkomende resistentie tegen Stribild vastgesteld.

Onderzoeken met emtricitabine

Bij zuigelingen en kinderen ouder dan 4 maanden bereikte of behield de meerderheid van de patiënten die emtricitabine gebruikten, volledige onderdrukking van plasma HIV-1 RNA na 48 weken (89% bereikte ≤ 400 kopieën/ml en 77% bereikte ≤ 50 kopieën/ml).

Onderzoeken met tenofoviridisoproxil

In onderzoek GS-US-104-0321 werden 87 eerder behandelde, HIV-1-geïnfecteerde patiënten in de leeftijd van 12 tot 18 jaar gedurende 48 weken behandeld met tenofoviridisoproxil (n = 45) of placebo (n = 42) in combinatie met een geoptimaliseerde achtergrondbehandeling (*optimised background regimen*, OBR). Als gevolg van de beperkingen van het onderzoek werd op basis van de plasma HIV-1 RNA-spiegels in week 24 niet aangetoond dat tenofoviridisoproxil voordelen biedt ten opzichte van placebo.

Bij patiënten die een behandeling kregen met tenofoviridisoproxil of placebo, bedroegen de uitgangswaarden van de gemiddelde BMD Z-score van de lumbale wervelkolom respectievelijk -1,004 en -0,809 en van de gemiddelde BMD Z-score van het hele lichaam respectievelijk -0,866 en -0,584. De gemiddelde veranderingen in week 48 (einde van de dubbelblinde fase) bedroegen voor de BMD Z-score van de lumbale wervelkolom -0,215 en -0,165 en voor de BMD Z-score van het hele lichaam -0,254 en -0,179 voor respectievelijk de tenofoviridisoproxilgroep en de placebogroep. Het gemiddelde percentage waarmee de BMD toenam, was in de tenofoviridisoproxilgroep lager dan in de placebogroep. In week 48 vertoonden zes adolescenten in de tenofoviridisoproxilgroep en één adolescent in de placebogroep een significante afname van de BMD van de lumbale wervelkolom (gedefinieerd als een afname met > 4%). Bij de 28 patiënten die gedurende 96 weken werden behandeld met tenofoviridisoproxil, namen de BMD Z-scores af met -0,341 voor de lumbale wervelkolom en met -0,458 voor het hele lichaam.

In onderzoek GS-US-104-0352 werden 97 eerder behandelde patiënten in de leeftijd van 2 tot 12 jaar met stabiele, virologische onderdrukking onder een behandeling op basis van stavudine of zidovudine gerandomiseerd naar ofwel vervanging van stavudine of zidovudine door tenofoviridisoproxil (n = 48) ofwel voortzetting van hun oorspronkelijke behandeling (n = 49) gedurende 48 weken. In week 48 had 83% van de patiënten in de behandelingsgroep met tenofoviridisoproxil en 92% van de patiënten in de behandelingsgroep met stavudine of zidovudine een HIV-1 RNA-spiegel van < 400 kopieën/ml. Het verschil in het percentage patiënten dat < 400 kopieën/ml in week 48 behield, werd hoofdzakelijk beïnvloed door het hogere aantal stopzettingen in de tenofoviridisoproxil-behandelingsgroep. Wanneer ontbrekende gegevens werden weggelaten, had 91% van de patiënten in de tenofoviridisoproxil-behandelingsgroep en 94% van de patiënten in de stavudine- of zidovudine-behandelingsgroep een HIV-1 RNA-spiegel van < 400 kopieën/ml in week 48.

Afnames in BMD zijn gemeld bij pediatrische patiënten. Bij patiënten die een behandeling kregen met tenofoviridisoproxil of met stavudine of zidovudine bedroegen de uitgangswaarden van de gemiddelde BMD Z-score van de lumbale wervelkolom respectievelijk -1,034 en -0,498 en van de gemiddelde BMD Z-score van het hele lichaam respectievelijk -0,471 en -0,386. De gemiddelde veranderingen in week 48 (einde van de gerandomiseerde fase) bedroegen voor de BMD Z-score van de lumbale wervelkolom 0,032 en 0,087 en voor de BMD Z-score van het hele lichaam -0,184 en -0,027 voor respectievelijk de tenofoviridisoproxilgroep en de stavudine- of zidovudinegroep. Het gemiddelde percentage bottoename voor de lumbale wervelkolom in week 48 was in de tenofoviridisoproxil-behandelingsgroep vergelijkbaar met dat in de stavudine- of zidovudine-behandelingsgroep. De bottoename voor het hele lichaam was minder in de tenofoviridisoproxil-behandelingsgroep dan in de stavudine- of zidovudine-behandelingsgroep. Eén patiënt behandeld met tenofoviridisoproxil en geen enkele patiënt behandeld met stavudine of zidovudine had een significante (> 4%) afname van de BMD van de lumbale wervelkolom in week 48. De BMD Z-scores namen met -0,012 af voor de lumbale wervelkolom en met -0,338 voor het hele lichaam bij de 64 patiënten die gedurende 96 weken werden behandeld met tenofoviridisoproxil. De BMD Z-scores werden niet gecorrigeerd voor lengte en gewicht.

In onderzoek GS-US-104-0352 stopten 8 van de 89 pediatrische patiënten (9,0%) die werden blootgesteld aan tenofoviridisoproxil met de behandeling met het onderzoeksgeneesmiddel vanwege bijwerkingen aan de nieren. Vijf proefpersonen (5,6%) hadden laboratoriumuitslagen die klinisch overeenkwamen met proximale niertubulopathie, en bij 4 van deze proefpersonen werd gestopt met de behandeling met tenofoviridisoproxil (mediane blootstelling aan tenofoviridisoproxil 331 weken).

De veiligheid en werkzaamheid van Stribild bij kinderen jonger dan 12 jaar zijn niet vastgesteld (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening van Stribild met voedsel aan met HIV-1 geïnfecteerde personen werden piekplasmaconcentraties waargenomen 4 uur na toediening voor elvitegravir, 3 uur na toediening voor cobicistat, 3 uur na toediening voor emtricitabine en 2 uur voor tenofovir na de snelle omzetting van tenofovirdisoproxil. Na toediening van meerdere doses Stribild aan met HIV-1 geïnfecteerde personen bedroegen de gemiddelde C_{max} , AUC_{tau} en C_{dal} (gemiddelde \pm SD) bij *steady-state* voor elvitegravir respectievelijk $1,7 \pm 0,39 \mu\text{g/ml}$, $23 \pm 7,5 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ en $0,45 \pm 0,26 \mu\text{g/ml}$, wat een remmingsquotiënt van ~ 10 geeft (ratio C_{dal} : voor proteïnebinding gecorrigeerde IC_{95} voor wildtype HIV-1). De overeenkomstige gemiddelde C_{max} , AUC_{tau} en C_{dal} (gemiddelde \pm SD) bij *steady-state* bedroegen voor cobicistat respectievelijk $1,1 \pm 0,40 \mu\text{g/ml}$, $8,3 \pm 3,8 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ en $0,05 \pm 0,13 \mu\text{g/ml}$; voor emtricitabine respectievelijk $1,9 \pm 0,5 \mu\text{g/ml}$, $13 \pm 4,5 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ en $0,14 \pm 0,25 \mu\text{g/ml}$; en voor tenofovir respectievelijk $0,45 \pm 0,16 \mu\text{g/ml}$, $4,4 \pm 2,2 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ en $0,1 \pm 0,08 \mu\text{g/ml}$.

In vergelijking met toediening in nuchtere toestand leidde toediening van Stribild met een lichte maaltijd (~ 373 kcal, 20% vet) of met een vetrijke maaltijd (~ 800 kcal, 50% vet) tot verhoogde blootstellingen aan elvitegravir en tenofovir. Voor elvitegravir stegen de C_{max} en AUC met respectievelijk 22% en 36% bij een lichte maaltijd, en met 56% en 91% bij een vetrijke maaltijd. De C_{max} en AUC voor tenofovir stegen met respectievelijk 20% en 25% bij een lichte maaltijd, terwijl de C_{max} niet veranderde en de AUC met 25% steeg bij een vetrijke maaltijd. De blootstellingen aan cobicistat veranderden niet door een lichte maaltijd en hoewel er een bescheiden afname van de C_{max} en AUC was met respectievelijk 24% en 18% bij een vetrijke maaltijd, werd er geen verschil waargenomen in het farmacoversterkende effect ervan op elvitegravir. De blootstellingen aan emtricitabine veranderden niet bij een lichte of een vetrijke maaltijd.

Distributie

Elvitegravir is voor 98-99% gebonden aan humane plasmaproteïnen en de binding is tussen 1 ng/ml en 1.600 ng/ml onafhankelijk van de concentratie van het geneesmiddel. De gemiddelde ratio van de geneesmiddelconcentratie in plasma tot die in bloed bedroeg 1,37. Cobicistat is voor 97-98% gebonden aan humane plasmaproteïnen en de gemiddelde ratio van de geneesmiddelconcentratie in plasma tot die in bloed bedroeg 2.

Na intraveneuze toediening was het verdelingsvolume van emtricitabine en tenofovir respectievelijk ongeveer 1.400 ml/kg en 800 ml/kg. Na orale toediening van emtricitabine of tenofovirdisoproxil worden emtricitabine en tenofovir uitgebreid verdeeld over het gehele lichaam. *In-vitro*-binding van emtricitabine aan humane plasmaproteïnen was $< 4\%$ en onafhankelijk van de concentratie tussen 0,02 en 200 $\mu\text{g/ml}$. Bij de piekplasmaconcentratie bedroeg de gemiddelde ratio van de geneesmiddelconcentratie in plasma tot die in bloed $\sim 1,0$ en de gemiddelde ratio van de geneesmiddelconcentratie in zaad tot die in plasma bedroeg $\sim 4,0$. De *in-vitro*-binding van tenofovir aan plasma- of serumproteïnen was minder dan respectievelijk 0,7 en 7,2%, bij een tenofovirconcentratie van 0,01 tot 25 $\mu\text{g/ml}$.

Biotransformatie

Elvitegravir ondergaat oxidatieve metabolisering door CYP3A (belangrijkste route) en glucuronidatie door UGT1A1/3-enzymen (minder belangrijke route). Na orale toediening van versterkt [^{14}C]-elvitegravir was elvitegravir de dominante soort in plasma, die $\sim 94\%$ van de circulerende radioactiviteit vertegenwoordigde. Door aromatische en alifatische hydroxylering of glucuronidatie ontstane metabolieten zijn in zeer lage concentraties aanwezig, vertonen een aanzienlijk lagere anti-HIV-werking en dragen niet bij aan de totale antivirale werking van elvitegravir.

Cobicistat wordt gemetaboliseerd via CYP3A- en/of CYP2D6-gemedieerde oxidatie en ondergaat geen glucuronidatie. Na orale toediening van [^{14}C]-cobicistat bestond 99% van de circulerende radioactiviteit in plasma uit onveranderd cobicistat.

In-vitro-onderzoek wijst erop dat emtricitabine geen remmer is van humane CYP450-enzymen. Na toediening van [^{14}C]-emtricitabine werd de dosis emtricitabine volledig teruggevonden in urine ($\sim 86\%$) en feces ($\sim 14\%$). Dertien procent van de dosis werd in de urine teruggevonden als drie vermoedelijke metabolieten. De biotransformatie van emtricitabine omvat oxidatie van de thiolgroep tot de 3'-sulfoxide diastereomeren ($\sim 9\%$ van de dosis) en conjugatie met glucuronzuur tot het 2'-O-glucuronide ($\sim 4\%$ van de dosis). Er konden geen andere metabolieten worden geïdentificeerd.

In-vitro-onderzoek heeft aangetoond dat tenofovirdisoproxil noch tenofovir substraten zijn voor de CYP450-enzymen. Bovendien remde tenofovir, in concentraties die substantieel hoger waren (ca. 300 maal) dan de *in vivo* waargenomen concentraties, niet *in vitro* geneesmiddelmetabolisme dat werd gemedieerd door een van de belangrijkste humane CYP450-isovormen die zijn betrokken bij geneesmiddelbiotransformatie (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1 of CYP1A1/2). Tenofovirdisoproxil had geen effect op de CYP450-isovormen, met uitzondering van CYP1A1/2, waarbij een kleine (6%) maar statistisch significante afname van de metabolisatie van een CYP1A1/2-substraat werd waargenomen.

Eliminatie

Na orale toediening van [^{14}C]-elvitegravir/ritonavir werd 94,8% van de dosis teruggevonden in feces, wat consistent is met de hepatobiliaire eliminatie van elvitegravir; 6,7% van de toegediende dosis werd teruggevonden in de urine. De mediane terminale plasmahalfwaardetijd van elvitegravir na toediening van Stribild bedraagt ca. 12,9 uur.

Na orale toediening van [^{14}C]-cobicistat werd 86% en 8,2% van de dosis teruggevonden in respectievelijk feces en urine. De mediane terminale plasmahalfwaardetijd van cobicistat na toediening van Stribild bedraagt ca. 3,5 uur en de geassocieerde blootstellingen aan cobicistat leveren C_{dal} -waarden voor elvitegravir die ca. 10 maal hoger zijn dan de voor proteïnebinding gecorrigeerde IC_{95} voor wildtype HIV-1.

Emtricitabine wordt voornamelijk uitgescheiden door de nieren, waarbij de dosis volledig wordt teruggevonden in urine (ca. 86%) en feces (ca. 14%). Dertien procent van de dosis emtricitabine werd teruggevonden in de urine in de vorm van drie metabolieten. De systemische klaring van emtricitabine bedroeg gemiddeld 307 ml/min. Na orale toediening is de eliminatiehalfwaardetijd van emtricitabine ca. 10 uur.

Tenofovir wordt voornamelijk uitgescheiden door de nieren, zowel door filtratie als door actief tubulair transport (humane organische-anionentransporteur [hOAT1]), waarbij ca. 70-80% van de dosis onveranderd uitgescheiden wordt in urine na intraveneuze toediening. De schijnbare klaring van tenofovir bedroeg gemiddeld ca. 307 ml/min. De nierklaring is geschat op ca. 210 ml/min; dit is boven de glomerulaire filtratiesnelheid. Dit wijst erop, dat actieve tubulaire secretie een belangrijk deel vormt van de eliminatie van tenofovir. Na orale toediening is de eliminatiehalfwaardetijd van tenofovir ca. 12 tot 18 uur.

Ouderen

De farmacokinetiek van elvitegravir, cobicistat, emtricitabine en tenofovir is niet beoordeeld bij ouderen (ouder dan 65 jaar).

Geslacht

Er is voor met cobicistat versterkt elvitegravir, emtricitabine en tenofovirdisoproxil geen klinisch relevant farmacokinetisch verschil met betrekking tot het geslacht vastgesteld.

Etniciteit

Er zijn voor met cobicistat versterkt elvitegravir, emtricitabine en tenofoviridisoproxil geen klinisch relevante farmacokinetische verschillen met betrekking tot etniciteit vastgesteld.

Pediatrische patiënten

De blootstellingen aan elvitegravir en tenofovir bij pediatriese patiënten in de leeftijd van 12 tot 18 jaar die Stribild kregen in GS-US-236-0112 waren verhoogd met respectievelijk 30% en 37% ten opzichte van historische controlewaarden voor volwassenen. De blootstellingen aan tenofovir lagen in het bereik van de waarden die werden waargenomen in tenofoviridisoproxil-bevattende regimes met 'gebooste' proteaseremmers. De blootstellingen aan cobicistat en emtricitabine bij pediatriese patiënten in de leeftijd van 12 tot 18 jaar waren vergelijkbaar met de blootstellingen die werden bereikt bij volwassenen.

De farmacokinetiek van elvitegravir of cobicistat bij pediatriese personen jonger dan 12 jaar is niet volledig vastgesteld.

Nierfunctiestoornis

Er is een onderzoek uitgevoerd naar de farmacokinetiek van met cobicistat versterkt elvitegravir bij niet met HIV-1 geïnfecteerde personen met ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring lager dan 30 ml/min). Er zijn geen klinisch relevante verschillen waargenomen in de farmacokinetiek van elvitegravir of cobicistat tussen personen met ernstige nierfunctiestoornis en gezonde proefpersonen. Er is geen dosisaanpassing van elvitegravir of cobicistat noodzakelijk voor patiënten met nierfunctiestoornis. De farmacokinetiek van emtricitabine en tenofovir is veranderd bij personen met nierfunctiestoornis. Bij personen met een creatinineklaring lager dan 50 ml/min of met een terminale nieraandoening (*end stage renal disease*) die dialyse nodig hebben, waren de C_{max} en AUC van emtricitabine en tenofovir verhoogd (zie rubriek 4.4).

Leverfunctiestoornis

Zowel elvitegravir als cobicistat wordt voornamelijk door de lever gemetaboliseerd en geëlimineerd. Er is een onderzoek uitgevoerd naar de farmacokinetiek van met cobicistat versterkt elvitegravir bij niet met HIV-1 geïnfecteerde personen met matig-ernstige leverfunctiestoornis. Er zijn geen klinisch relevante verschillen waargenomen in de farmacokinetiek van elvitegravir of cobicistat tussen personen met matig-ernstige leverfunctiestoornis en gezonde proefpersonen. Er is geen dosisaanpassing van elvitegravir of cobicistat noodzakelijk voor patiënten met een lichte tot matig-ernstige leverfunctiestoornis. Het effect van ernstige leverfunctiestoornis op de farmacokinetiek van elvitegravir of cobicistat is niet onderzocht. De farmacokinetiek van emtricitabine is niet onderzocht bij personen met leverfunctiestoornis; emtricitabine wordt echter niet significant gemetaboliseerd door leverenzymen, dus de invloed van leverfunctiestoornis zou beperkt moeten zijn. Er zijn geen klinisch relevante veranderingen in de farmacokinetiek van tenofovir waargenomen bij patiënten met leverfunctiestoornis. Daarom is er geen dosisaanpassing van tenofoviridisoproxil noodzakelijk voor patiënten met leverfunctiestoornis.

Gelijktijdige infectie met het hepatitis B- en/of hepatitis C-virus

De farmacokinetiek van emtricitabine en tenofoviridisoproxil is niet volledig beoordeeld bij patiënten met gelijktijdige infectie met het hepatitis B- en/of C-virus. Beperkte gegevens uit een farmacokinetische populatie-analyse (n = 24) duiden erop dat infectie met het hepatitis B- en/of C-virus geen klinisch relevant effect had op de blootstelling aan versterkt elvitegravir.

Zwangerschap en postpartum

Uit de resultaten van een prospectief onderzoek (IMPAACT P1026s) bleek dat behandeling met cobicistat- en elvitegravir-bevattende regimes tijdens de zwangerschap resulteert in een lagere blootstelling aan elvitegravir en cobicistat (tabel 5).

Tabel 5: Veranderingen in farmacokinetische parameters uit onderzoek IMPAACT P1026s naar elvitegravir en cobicistat bij vrouwen die cobicistat- en elvitegravir-bevattende regimes kregen tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap in vergelijking met gepaarde postpartumgegevens

Vergelijking met gepaarde postpartum-gegevens, n	Gemiddelde % verandering in farmacokinetische parameters van elvitegravir ^a			Gemiddelde % verandering in farmacokinetische parameters van cobicistat ^a		
	AUC ₂₄	C _{max}	C ₂₄	AUC 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 = tweede trimester, 3T = derde trimester, PP = postpartum

a gepaarde vergelijkingen

b P < 0,10 vergeleken met postpartum

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Elvitegravir was negatief in een *in vitro* uitgevoerde bacteriële mutageniciteitstest (Ames-test) en negatief in een *in-vivo*-micronucleustest bij ratten, bij doses tot maximaal 2.000 mg/kg. In een *in-vitro*-test op chromosomale afwijkingen was elvitegravir negatief bij metabole activering; er werd echter een twijfelachtige respons waargenomen zonder activering.

Cobicistat was niet mutageen of clastogeen in conventionele genotoxiciteitstests. *Ex-vivo*-onderzoek bij konijnen en *in-vivo*-onderzoek bij honden wijst erop dat cobicistat een laag potentieel heeft voor QT-verlenging en mogelijk het PR-interval iets kan verlengen en de linksventriculaire functie kan verlagen in concentraties die ten minste 11 maal hoger zijn dan de humane blootstelling bij de aanbevolen dagdosis van 150 mg. In een klinisch onderzoek bij mensen, met 35 gezonde proefpersonen, werden echocardiogrammen opgenomen bij aanvang en na het ontvangen van 150 mg cobicistat, eenmaal daags gedurende ten minste 15 dagen. Hiermee werd geen klinisch significante verandering in de linksventriculaire functie aangetoond.

Reproductietoxiciteitsonderzoek met cobicistat bij ratten en konijnen toonde geen effecten op parings-, vruchtbaarheids-, zwangerschaps- of foetale parameters. Er werden echter verhoogde verliezen na implantatie en verlaagde gewichten van de foetussen waargenomen bij ratten, die geassocieerd waren met significante afnames van het lichaamsgewicht van de moeders, bij een dosis van 125 mg/kg/dag.

Langetermijnonderzoek naar orale carcinogeniciteit van elvitegravir en cobicistat duidde niet op enig carcinogeen potentieel bij muizen en ratten.

Niet-klinische gegevens over emtricitabine duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

Niet-klinische gegevens over tenofoviridisoproxil duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit. In onderzoek naar toxiciteit bij herhaalde dosering met ratten, honden en apen, met blootstellingsniveaus die hoger dan of even hoog als klinische blootstellingsniveaus waren, zijn onder meer veranderingen in nieren en bot en een afname van de serumfosfaatconcentratie gevonden, hetgeen relevant zou kunnen zijn voor klinische doeleinden. Bottoxiciteit werd gediagnosticeerd als osteomalacie (apen) en een verlaagde botmineraaldichtheid (ratten en honden). Reproductietoxiciteitsonderzoek met ratten en konijnen toonde geen effecten op parings-, vruchtbaarheids-, zwangerschaps- of foetale parameters. Tenofoviridisoproxil verminderde echter de *viability index* en het gewicht van de jongen in een peri-/postnataal toxiciteitsonderzoek bij toxische doses voor het moederdier.

De werkzame stoffen elvitegravir, cobicistat en tenofoviridisoproxil zijn persistent in het milieu.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Croscarmellose-natrium (E468)
Hydroxypropylcellulose (E463)
Lactose (als monohydraat)
Magnesiumstearaat (E572)
Microkristallijne cellulose (E460)
Siliciumdioxide (E551)
Natriumlaurylsulfaat

Filmomhulling

Indigokarmijn-aluminiumpigment (E132)
Macrogol 3350 (E1521)
Polyvinylalcohol (gedeeltelijk gehydrolyseerd) (E1203)
Talk (E553b)
Titaniumdioxide (E171)
Geel ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht. De fles zorgvuldig gesloten houden.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Fles van hoge-dichtheid-polyethyleen (HDPE) met een kindveilige sluiting van polypropyleen, met 30 filmomhulde tabletten en een silicagel droogmiddel.

De volgende verpakkingen zijn verkrijgbaar: dozen met 1 fles à 30 filmomhulde tabletten en dozen met 90 (3 flessen à 30) filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ierland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24 mei 2013
Datum van laatste verlenging: 19 april 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

06/2024

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.