

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 tenofovirdisoproxil 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 tenofovirdisoproxil 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.

Pediatrische patiënten met een nierfunctiestoornis

Het gebruik van Stribild wordt niet aanbevolen bij pediatrische 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).

Pediatrische 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 fractures, 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 geïnfekteerde 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 fractures, 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 tenofovirdisoproxil 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 tenofovirdisoproxil (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 $26,5$ μ mol/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 pediatriche patiënten met een nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.2).

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

Effecten op de botten

Tenofovirdisoproxil kan een afname in BMD veroorzaken. De effecten van met tenofovirdisoproxil 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 pediatriche 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 tenofovirdisoproxil, 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 (hyperlactatemie, 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-immuunhepatitis) 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 tenofovirdisoproxil, lamivudine of adefovirdipivoxil bevatten, die worden gebruikt voor de behandeling van infectie met het hepatitis B-virus, of met andere geneesmiddelen die tenofoviralfenamiden 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

tenofovirdisoproxil 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 tenofovirdisoproxil met ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir de plasmaconcentraties van tenofovir verhoogt, met name bij gelijktijdige HIV-behandeling met tenofovirdisoproxil en een farmacokinetische 'booster' (ritonavir of cobicistat). De veiligheid van tenofovirdisoproxil 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 tenofovirdisoproxil.

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 tenofovirdisoproxil 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 perifeer 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 dagdosis 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 dagdosis 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		
Rifabutine (150 mg om de andere dag)/Elvitegravir (150 mg eenmaal daags)/Cobicistat (150 mg eenmaal daags)	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. Rifabutine: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ 25-O-desacetyl-rifabutine AUC: ↑ 525% C _{min} : ↑ 394% C _{max} : ↑ 384% Elvitegravir: AUC: ↓ 21% C _{min} : ↓ 67% C _{max} : ↔	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 desacetyl-rifabutine. 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.

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
Antivirale middelen tegen hepatitis C-virus		
Ledipasvir/Sofosbuvir	Interactie met Stribild is niet onderzocht. Gelijktijdige toediening met Stribild kan leiden tot verhoogde blootstelling aan tenofovir.	Verhoogde plasmaconcentraties van tenofovir door gelijktijdige toediening van Stribild en ledipasvir/sofosbuvir kunnen bijwerkingen gerelateerd aan tenofovirdisoproxil, inclusief nieraandoeningen, doen toenemen.
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg eenmaal daags) + Elvitegravir/Cobicistat (150 mg/150 mg eenmaal daags)	Waargenomen: Ledipasvir: AUC: ↑ 78% C_{min}: ↑ 91% C_{max}: ↑ 63% Sofosbuvir: AUC: ↑ 36% C_{min}: n.v.t. C_{max}: ↑ 33% GS-331007⁵: AUC: ↑ 44% C_{min}: ↑ 53% C_{max}: ↑ 33% Elvitegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 36% C_{max}: ↔ Cobicistat: AUC: ↑ 59% C_{min}: ↑ 325% C_{max}: ↔	De veiligheid van tenofovirdisoproxil bij gelijktijdig gebruik met ledipasvir/sofosbuvir en een farmacokinetische 'booster' (bijv. cobicistat) is niet vastgesteld. 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).

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
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg eenmaal daags) + Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil (150 mg/150 mg/200 mg/245 mg eenmaal daags)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007⁵: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 45% Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 37% Elvitegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Cobicistat: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 71% Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 36% C_{min}: ↑ 45%	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. Bij gebruik van deze combinatie is voorzichtigheid geboden en dient regelmatig de nierfunctie te worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

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
Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg eenmaal daags) ⁶ + Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil (200 mg/245 mg eenmaal daags) ⁷	Gelijktijdige toediening met Stribild kan leiden tot verhoogde blootstelling aan tenofovir. Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 39% C_{max}: ↑ 48% C_{min}: ↑ 47%	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.
Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg eenmaal daags) ⁶ + Elvitegravir/Cobicistat (150 mg/150 mg eenmaal daags) ⁸	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 27% C_{min}: n.v.t. GS-331007⁵: AUC: ↑ 43% C_{max}: ↔ C_{min}: n.v.t. Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 46% Voxilaprevir: AUC: ↑ 171% C_{max}: ↑ 92% C_{min}: ↑ 350% Elvitegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 32% Cobicistat: AUC: ↑ 50% C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 250%	Bij gebruik van deze combinatie is voorzichtigheid geboden en dient regelmatig de nierfunctie te worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

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
Nucleoside reverse transcriptaseremmers (NRTI's)		
Didanosine	Gelijktijdige toediening van tenofovirdisoproxil en didanosine resulteert in een stijging van de systemische blootstelling aan didanosine met 40-60%.	Gelijktijdige toediening van Stribild en didanosine wordt niet aanbevolen. Verhoogde systemische blootstelling aan didanosine kan didanosinegerelateerde bijwerkingen doen toenemen. Zelden zijn pancreatitis en lactaatacidose, soms met fatale gevolgen, gemeld. Gelijktijdige toediening van tenofovirdisoproxil 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 tenofovirdisoproxil toegediend, is geassocieerd met meldingen van een hoog percentage virologisch falen binnen verschillende geteste combinaties voor de behandeling van HIV-1-infectie. 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.
Macrolide antibiotica		
Clarithromycine	Interacties met componenten van Stribild zijn niet onderzocht. Concentraties van claritromycine en/of cobicistat kunnen veranderen bij gelijktijdige toediening van Stribild.	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	Interacties met componenten van Stribild zijn niet onderzocht. Concentraties van telitromycine en/of cobicistat kunnen veranderen bij gelijktijdige toediening van Stribild.	Klinische controle wordt aanbevolen bij gelijktijdige toediening van Stribild.

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
GLUCOCORTICOÏDEN		
Corticosteroïden		
Corticosteroïden die voornamelijk door CYP3A worden gemetaboliseerd (waaronder betametason, budesonide, fluticason, mometason, prednison, triamcinolon).	Interacties met componenten van Stribild zijn niet onderzocht. De plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen kunnen verhoogd zijn wanneer gelijktijdig Stribild wordt toegediend, wat leidt tot verlaagde serumconcentraties van cortisol.	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. 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. 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.

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
GENEESMIDDELEN of ORALE SUPPLEMENTEN DIE POLYVALENTE KATIONEN BEVATTEN (bijv. Mg, Al, Ca, Fe, Zn)		
Magnesium /aluminium bevattende antacidumsuspensie (enkelvoudige dosis van 20 ml)/Elvitegravir (enkelvoudige dosis van 50 mg)/Ritonavir (enkelvoudige dosis van 100 mg)	Elvitegravir (antacidumsuspensie na ± 2 uur): AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Elvitegravir (gelijktijdige toediening): AUC: ↓ 45% C _{min} : ↓ 41% C _{max} : ↓ 47% 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.	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. Zie voor informatie over andere maagzuurremmende middelen (bijv. H ₂ -receptorantagonisten en protonpompremmers): Onderzoek uitgevoerd met andere geneesmiddelen.
Calcium- of ijzersupplementen (waaronder multivitaminen) Andere kationen-bevattende antacida Kationen-bevattende laxantia Sucralfaat Gebufferde geneesmiddelen	Interacties met componenten van Stribild zijn niet onderzocht. 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.	
ORALE ANTIDIABETICA		
Metformine	Interacties met componenten van Stribild zijn niet onderzocht. Cobicistat remt MATE1 reversibel en de concentraties van metformine kunnen verhoogd zijn bij gelijktijdige toediening met Stribild.	Zorgvuldige controle van patiënten en dosisaanpassing van metformine worden aanbevolen bij patiënten die Stribild innemen.

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
NARCOTISCHE ANALGETICA		
Methadon/Elvitegravir/Cobicistat	Methadon: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Cobicistat: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Elvitegravir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Er is geen dosisaanpassing van methadon vereist.
Methadon/ Tenofovirdisoproxil	Methadon: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	
Buprenorfine/Naloxon/ Elvitegravir/Cobicistat	Buprenorfine: AUC: ↑ 35% C _{min} : ↑ 66% C _{max} : ↔ Naloxon: AUC: ↓ 28% C _{max} : ↓ 28% Cobicistat: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Elvitegravir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Er is geen dosisaanpassing van buprenorfine/naloxon vereist.

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
ORALE ANTICONCEPTIVA		
Drospirenon/ethinyloestradiol (3 mg/0,02 mg enkelvoudige dosis)/cobicistat (150 mg eenmaal daags)	Interactie met Stribild niet onderzocht. Verwacht Drospirenon: AUC: ↑	De plasmaconcentraties van drospirenon kunnen verhoogd zijn bij gelijktijdige toediening met producten die cobicistat bevatten. Klinische controle wordt aanbevolen vanwege het potentieel voor hyperkaliëmie. 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). De langetermijneffecten van substantiële stijgingen van de blootstelling aan progestageen zijn niet bekend.
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	Norgestimaat: AUC: ↑ 126% C _{min} : ↑ 167% C _{max} : ↑ 108% Ethinyloestradiol: AUC: ↓ 25% C _{min} : ↓ 44% C _{max} : ↔ Elvitegravir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	
ANTIARITMICA		
Digoxine (0,5 mg enkelvoudige dosis)/Cobicistat (150 mg meerdere doses)	Digoxine: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 41%	Het wordt aanbevolen de digoxinespiegels te controleren wanneer digoxine in combinatie met Stribild wordt gegeven.
Disopyramide Flecaïnone Systemische lidocaïne Mexiletine Propafenon	Interacties met componenten van Stribild zijn niet onderzocht. De concentraties van deze antiaritmica kunnen verhoogd zijn bij gelijktijdige toediening met cobicistat.	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.

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
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 endothelinereceptor-antagonisten 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.

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
ANTICONVULSIVA		
Carbamazepine (200 mg tweemaal daags)/Elvitegravir (150 mg eenmaal daags)/Cobicistat (150 mg eenmaal daags)	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. Carbamazepine: AUC: ↑ 43% C_{min}: ↑ 51% C_{max}: ↑ 40% Elvitegravir: AUC: ↓ 69% C_{min}: ↓ 97% C_{max}: ↓ 45% Cobicistat: AUC: ↓ 84% C_{min}: ↓ 90% C_{max}: ↓ 72% Carbamazepine-10,11-epoxide: AUC: ↓ 35% C_{min}: ↓ 41% C_{max}: ↓ 27%	Gelijktijdige toediening van Stribild met carbamazepine, fenobarbital of fenytoïne is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
GEÏNHALEERDE BÈTA-AGONISTEN		
Salmeterol	Interacties met componenten van Stribild zijn niet onderzocht. Gelijktijdige toediening met Stribild kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van salmeterol, wat geassocieerd is met een potentieel voor ernstige en/of levensbedreigende bijwerkingen.	Gelijktijdige toediening van salmeterol en Stribild wordt niet aanbevolen.
HMG-CO-A-REDUCTASEREMMERS		
Rosuvastatine (enkelvoudige dosis 10 mg)/Elvitegravir (enkelvoudige dosis 150 mg)/Cobicistat (enkelvoudige dosis 150 mg)	Elvitegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Rosuvastatine: AUC: ↑ 38% C_{min}: n.v.t. C_{max}: ↑ 89%	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.
Atorvastatine (10 mg enkelvoudige dosis)/elvitegravir (150 mg eenmaal daags)/cobicistat (150 mg eenmaal daags)/emtricitabine (200 mg eenmaal daags)/tenofovirafenamide (10 mg eenmaal daags)	Atorvastatine: AUC: ↑160% C_{min}: NB C_{max}: ↑132% Elvitegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔	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.

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
Pitavastatine	Interacties met componenten van Stribild zijn niet onderzocht. De concentraties van pitavastatine kunnen verhoogd zijn bij toediening met elvitegravir en cobicistat.	Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van Stribild en pitavastatine.
Pravastatine Fluvastatine	Interacties met componenten van Stribild zijn niet onderzocht. De concentraties van deze HMG-Co-A-reductaseremmers zullen naar verwachting tijdelijk stijgen bij toediening met elvitegravir en cobicistat.	Dosisaanpassingen zijn niet nodig bij toediening in combinatie met Stribild.
Lovastatine Simvastatine	Interacties met componenten van Stribild zijn niet onderzocht.	Gelijktijdige toediening van Stribild en lovastatine en simvastatine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
FOSFODIËSTERASEREMMERS TYPE 5 (PDE-5)		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Interacties met componenten van Stribild zijn niet onderzocht. 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.	Gelijktijdige toediening van Stribild en sildenafil voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie is gecontra-indiceerd. Bij gelijktijdige toediening van Stribild en tadalafil voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie is voorzichtigheid geboden, waarbij dosisverlaging overwogen dient te worden. 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.
ANTIDEPRESSIVA		
Escitalopram Trazodon	Interacties met componenten van Stribild zijn niet onderzocht. De concentraties van trazodon kunnen stijgen bij gelijktijdige toediening met cobicistat.	Voorzichtige titratie van het antidepressivum en controle van de respons op het antidepressivum worden aanbevolen.
IMMUNOSUPPRESSIVA		
Ciclosporine Sirolimus Tacrolimus	Interacties met componenten van Stribild zijn niet onderzocht. De concentraties van deze immunosuppressiva kunnen verhoogd zijn bij toediening met cobicistat.	Therapeutische controle wordt aanbevolen bij gelijktijdige toediening met Stribild.

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
SEDATIVA/HYPNOTICA		
Buspiron Clorazepaat Diazepam Estazolam Flurazepam Oraal toegediend midazolam Triazolam Zolpidem	Interacties met componenten van Stribild zijn niet onderzocht. 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.	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	Interacties met componenten van Stribild zijn niet onderzocht. Gelijktijdige toediening met Stribild kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van dit geneesmiddel.	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 cobicistatpiegels 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 tenofovirdisoproxil 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 tenofovirdisoproxil 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 tenofovirdisoproxil 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 fractures), 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>Maagdarmsstelselaandoeningen:</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:	vesiculobulaire uitslag ¹ , pustuleuze uitslag ¹ , maculopapulaire 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

Frequentie	Bijwerking
<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 pediatrische 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 pediatrische 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 $-14,0 \pm 16,6$ ml/min voor Stribild, $-1,9 \pm 17,9$ ml/min voor EFV/FTC/tenofoviridisoproxil en $-9,8 \pm 19,4$ ml/min voor ATV/r+FTC/tenofoviridisoproxil.

Lactaatacidose

Er zijn gevallen van lactaatacidose gemeld met tenofovirdisoproxil 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 tenofovirdisoproxil, inclusief fatale gevolgen.

Metabole parameters

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

Immuunreacteriveringssyndroom

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 pediatriche 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 tenofovirdisoproxil

De beoordeling van bijwerkingen van tenofovirdisoproxil 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 tenofovirdisoproxil (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 tenofovirdisoproxil, kwamen overeen met de bijwerkingen waargenomen in klinisch onderzoek met tenofovirdisoproxil bij volwassenen (zie rubriek 4.8 *Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm* en rubriek 5.1).

Afnames in BMD zijn gemeld bij pediatrische patiënten. Bij HIV-1-geïnfecteerde adolescenten (in de leeftijd van 12 tot 18 jaar) waren de BMD Z-scores bij proefpersonen die tenofovirdisoproxil 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 tenofovirdisoproxil 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 pediatrische patiënten met een mediane leeftijd van 7 jaar (spreiding 2 t/m 15 jaar) blootgesteld aan tenofovirdisoproxil 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 tenofovirdisoproxil. 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 tenofovirdisoproxil.

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 tenofovirdisoproxil 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 pediatrische 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 zoals vermeld in aanhangsel V.

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 nucleosidemonofosfaatanaloog (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 emtricitabinetrifosfaat 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. Emtricitabinetrifosfaat en tenofovirdifosfaat remmen de HIV-1 reverse transcriptase competitief, wat DNA-keten-terminatie tot gevolg heeft.

Zowel emtricitabinetrifosfaat 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 celkweek 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 (EC_{50}) lagen in het bereik van 0,02 tot 1,7 nM. Elvitegravir vertoonde antivirale werking in celkweek tegen HIV-1-subtypen A, B, C, D, E, F, G en O (EC_{50} -waarden varieerden van 0,1 tot 1,3 nM) en tegen HIV-2 (EC_{50} : 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 EC_{50} -waarden lagen voor emtricitabine in het bereik van 0,0013 tot 0,64 μ M. Emtricitabine liet antivirale werking in celkweek zien tegen HIV-1-subtypen A, B, C, D, E, F en G (EC_{50} -waarden varieerden van 0,007 tot 0,075 μ M) en vertoonde stamspecifieke werking tegen HIV-2 (EC_{50} -waarden varieerden van 0,007 tot 1,5 μ M).

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 perifeer bloed. De EC₅₀-waarden voor tenofovir lagen tussen 0,04 en 8,5 µM. Tenofovir vertoonde antivirale werking in celkweek 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 celkweek

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 tenofovirdisoproxil. 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. Tenofovirdisoproxil 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 tenofovirdisoproxil.

Er zijn HIV-1-isolaten met verminderde gevoeligheid voor elvitegravir geselecteerd in celkweek. Verminderde gevoeligheid voor elvitegravir werd het meest geassocieerd met de integrasesubstituties T66I, E92Q en Q148R. Andere integrasesubstituties die in celweekselecties 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/tenofovirdisoproxil. 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)/tenofovirdisoproxil. 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⁺ celtelling 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%) adolescenten 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⁺ celtelling 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 tenofovirdisoproxil (mediane blootstelling aan tenofovirdisoproxil 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 serumproteïne 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 predominante 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 [¹⁴C]-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 [¹⁴C]-emtricitabine werd de dosis emtricitabine volledig teruggevonden in urine (~ 86%) en feces (~ 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 (~ 9% van de dosis) en conjugatie met glucuronzuur tot het 2'-O-glucuronide (~ 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 [¹⁴C]-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 [¹⁴C]-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 IC₉₅ 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-anionentransporteiwit [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 tenofoviridisoproxil 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 pediatrische 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 pediatrische 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 pediatrische 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. Tenofovirdisoproxil 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 tenofovirdisoproxil 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

{MM/JJJJ}

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

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
Ierland

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD**

ETIKET OP FLES EN DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Stribild 150 mg/150 mg/200 mg/245 mg filmomhulde tabletten
elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovirdisoproxil

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

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).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose, zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

30 filmomhulde tabletten.
30 tabletten.

90 (3 flessen à 30) filmomhulde tabletten.
90 (3 flessen à 30) tabletten.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Voor oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

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

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ierland

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

EU/1/13/830/001 30 filmomhulde tabletten
EU/1/13/830/002 90 (3 flessen à 30) filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Stribild [Alleen op de buitenverpakking]

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk. [Alleen op de buitenverpakking]

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC {number}
SN {number}
NN {number}
[Alleen op de buitenverpakking]

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Stribild 150 mg/150 mg/200 mg/245 mg filmomhulde tabletten elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofoviridisoproxil

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Stribild en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Stribild en waarvoor wordt dit middel ingenomen?

Stribild bevat vier werkzame stoffen:

- **elvitegravir**, een antiretroiraal geneesmiddel, dat bekend staat als een integraseremmer
- **cobicistat**, een versterker (*farmacokinetische 'booster'*) van de effecten van elvitegravir
- **emtricitabine**, een antiretroiraal geneesmiddel, dat bekend staat als een nucleoside reverse transcriptaseremmer (NRTI)
- **tenofoviridisoproxil**, een antiretroiraal geneesmiddel, dat bekend staat als een nucleotide reverse transcriptaseremmer (NtRTI)

Stribild is een regime met een enkele tablet voor de behandeling van infectie met het humaan immunodeficiëntievirus (HIV) bij volwassenen.

Stribild wordt ook gebruikt voor de behandeling van met HIV-1 geïnfecteerde jongeren in de leeftijd van 12 tot 18 jaar die minstens 35 kg wegen en die eerder zijn behandeld met andere HIV-geneesmiddelen die bijwerkingen hebben veroorzaakt.

Stribild verlaagt de hoeveelheid HIV in uw lichaam. Dit verbetert uw immuunsysteem (natuurlijke afweer) en vermindert het risico op het krijgen van ziektes die verband houden met HIV-infectie.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- **U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel.** Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6 van deze bijsluiter.
- U bent op advies van uw arts na problemen met de werking van uw nieren gestopt met een geneesmiddel dat **tenofoviridisoproxil** bevat.
- **U gebruikt een van de volgende geneesmiddelen:**
 - **alfuzosine** (wordt gebruikt om een vergrote prostaatklier te behandelen)

- **amiodaron, kinidine** (worden gebruikt om een onregelmatige hartslag te corrigeren)
- **dabigatran** (wordt gebruikt om bloedstolsels te voorkomen en te behandelen)
- **carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne** (worden gebruikt om epileptische aanvallen te voorkomen)
- **rifampicine** (wordt gebruikt om tuberculose en andere infecties te voorkomen en te behandelen)
- **dihydro-ergotamine, ergotamine, ergometrine** (worden gebruikt om migraine te behandelen)
- **cisapride** (wordt gebruikt om bepaalde maagklachten te verlichten)
- **St. Janskruid** (*Hypericum perforatum*, een kruidengeneesmiddel dat wordt gebruikt om depressie en angst te behandelen) of producten waar St. Janskruid in zit
- **lovastatine, simvastatine** (worden gebruikt om het cholesterolgehalte van uw bloed te verlagen)
- **pimozide, lurasidon** (worden gebruikt om ongewone gedachten of gevoelens te behandelen)
- **sildenafil** (wordt gebruikt om pulmonale arteriële hypertensie – een longziekte die het ademen bemoeilijkt – te behandelen)
- oraal (via de mond) toegediend **midazolam, triazolam** (worden gebruikt om u te helpen met slapen en/of om angst te verlichten)

→ Als een van deze situaties op u van toepassing is, mag u Stribild niet innemen en moet u onmiddellijk uw arts inlichten.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

U mag Stribild enkel gebruiken onder toezicht van uw arts.

Met dit geneesmiddel kan een HIV-infectie niet worden genezen. Het is mogelijk dat u in de tijd dat u Stribild gebruikt toch infecties of andere ziektes krijgt die verband houden met HIV-infectie.

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt:

- **Als u een nierziekte hebt** of hebt gehad of als onderzoeken problemen met uw nieren aan het licht hebben gebracht. Uw arts zal zorgvuldig overwegen of u behandeld wordt met Stribild.

Stribild kan uw nieren aantasten. Voordat met de behandeling begonnen wordt, zal uw arts bloedonderzoeken laten doen om de werking van uw nieren te controleren. Uw arts zal ook tijdens de behandeling bloedonderzoeken laten doen om de werking van uw nieren te controleren.

Stribild wordt gewoonlijk niet gebruikt met andere geneesmiddelen die uw nieren kunnen beschadigen (zie 'Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?'). Indien dit onvermijdbaar is, zal uw arts uw nierfunctie vaker controleren.

- **Als u lijdt aan botontkalking (osteoporose)**, een voorgeschiedenis heeft van botfracturen of problemen heeft met de botten.

Botproblemen (die zich manifesteren als aanhoudende of erger wordende botpijn, en die soms tot botbreuken leiden) kunnen ook optreden als gevolg van beschadiging van de tubuluscellen van de nieren (zie rubriek 4, *Mogelijke bijwerkingen*). Vertel het uw arts als u botpijn of -breuken heeft.

Tenofoviridisoproxil kan ook verlies van botmassa veroorzaken.

Over het algemeen geldt dat het effect van tenofoviridisoproxil op de botgezondheid op lange termijn en het toekomstige risico op breuken bij volwassenen en kinderen onzeker zijn.

- **Als u leverproblemen hebt of vroeger een leverziekte, inclusief hepatitis (leverontsteking), hebt gehad.** Patiënten met een leverziekte, inclusief chronische hepatitis B of C, die behandeld worden met antiretrovirale middelen, lopen een verhoogd risico op ernstige en potentieel dodelijke levercomplicaties. Als u een hepatitis B-infectie hebt, zal uw arts zorgvuldig overwegen wat de beste behandeling voor u is.

Als u een hepatitis B-infectie hebt, kunnen leverproblemen na het stoppen met Stribild verergeren. Het is belangrijk dat u niet stopt met het innemen van Stribild zonder met uw arts te overleggen. Zie rubriek 3: 'Stop niet met het innemen van Stribild'.

- **Als u ouder bent dan 65 jaar.** Stribild is niet onderzocht bij patiënten die ouder zijn dan 65 jaar. Indien u ouder bent dan 65 jaar en Stribild voorgeschreven krijgt, zal uw arts u nauwgezet controleren.

→ **Als een van deze situaties op u van toepassing is, neem dan contact op met uw arts voordat u Stribild inneemt.**

Wanneer u Stribild inneemt

Als u eenmaal begint met het innemen van Stribild, let dan op:

- **verschijnselen van ontsteking of infectie**
- **botproblemen**

→ **Als u een van deze symptomen opmerkt, licht dan uw arts onmiddellijk in.**

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen die jonger zijn dan 12 jaar. Het gebruik van Stribild bij kinderen die jonger zijn dan 12 jaar en bij kinderen die minder dan 35 kg wegen, is niet onderzocht.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Er zijn bepaalde geneesmiddelen die u nooit samen met Stribild mag innemen.

Deze worden hierboven vermeld in de rubriek 'Wanneer mag u dit middel niet gebruiken? - U gebruikt een van de volgende geneesmiddelen'.

Gebruikt u naast Stribild nog andere geneesmiddelen, of hebt u dat kort geleden gedaan? **Vertel dat dan uw arts of apotheker.** Wisselwerkingen van Stribild met andere geneesmiddelen zijn mogelijk. Als gevolg hiervan kan de hoeveelheid Stribild of de hoeveelheid van een ander geneesmiddel in uw bloed worden beïnvloed. Hierdoor kan het zijn dat uw geneesmiddelen minder goed werken. Ook kunnen eventuele bijwerkingen verergeren. In sommige gevallen kan het zijn dat uw arts uw dosis moet aanpassen of de bloedspiegels wil controleren.

Het is vooral belangrijk dat u contact opneemt met uw arts als u een van de volgende middelen inneemt:

- **alle andere geneesmiddelen die een van de volgende stoffen bevatten:**
 - **tenofovirdisoproxil**
 - **tenofoviralfenamide**
 - **lamivudine**
 - **adefovirdipivoxil**
- **geneesmiddelen die schadelijk kunnen zijn voor uw nieren**, bijvoorbeeld:
 - aminoglycosiden (bijv. streptomycine, neomycine en gentamicine), vancomycine (voor bacteriële infecties)
 - foscarnet, ganciclovir, cidofovir (voor virusinfecties)

- amfotericine B, pentamidine (voor schimmelinfecties)
- interleukine-2, ook aldesleukine genoemd (voor behandeling van kanker)
- niet-steroïdale ontstekingsremmers (NSAID's, voor het verlichten van bot- of spierpijn)

Het is ook belangrijk om contact op te nemen met uw arts als u een van de volgende typen geneesmiddelen inneemt:

- **antimycotica**, gebruikt voor de behandeling van schimmelinfecties, zoals:
 - ketoconazol, itraconazol, voriconazol, fluconazol en posaconazol
- **antivirale middelen**, gebruikt voor de behandeling van hepatitis C-infectie:
 - ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir en sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir
- **antibiotica**, gebruikt voor de behandeling van bacteriële infecties zoals tuberculose, die een van de volgende stoffen bevatten:
 - rifabutine, claritromycine of telitromycine
- **antidepressiva**, gebruikt voor de behandeling van depressie:
 - geneesmiddelen die trazodon of escitalopram bevatten
- **sedativa en hypnotica**, gebruikt voor de behandeling van angststoornissen:
 - buspiron, clorazepaat, diazepam, estazolam, flurazepam en zolpidem
- **immunosuppressiva (middelen die het immuunsysteem onderdrukken)**, gebruikt om na een transplantatie de immuunrespons (natuurlijke afweer) van uw lichaam te regelen, bijvoorbeeld:
 - ciclosporine, sirolimus en tacrolimus
- **corticosteroiden**, waaronder:
 - betametason, budesonide, fluticason, mometason, prednison, triamcinolon.

Deze geneesmiddelen worden gebruikt voor de behandeling van allergieën, astma, darmontstekingsziekten, ontstekingsaandoeningen van de huid, ogen, gewrichten en spieren en andere ontstekingsaandoeningen. Deze geneesmiddelen worden in het algemeen oraal (via de mond) ingenomen, geïnhaleerd, geïnjecteerd of aangebracht op de huid of het oog. Indien geen alternatieven kunnen worden gebruikt, mag gebruik ervan alleen plaatsvinden na medische beoordeling en onder nauwlettende controle op bijwerkingen van corticosteroiden door uw arts.
- **geneesmiddelen voor de behandeling van diabetes:**
 - metformine
- **anticonceptiepill**, gebruikt om zwangerschap te voorkomen
- **geneesmiddelen tegen erectiestoornissen**, gebruikt voor de behandeling van impotentie, bijvoorbeeld:
 - sildenafil, tadalafil en vardenafil
- **geneesmiddelen voor het hart**, bijvoorbeeld:
 - digoxine, disopyramide, flecaïne, lidocaïne, mexiletine, propafenon, metoprolol, timolol, amlodipine, diltiazem, felodipine, nicardipine, nifedipine en verapamil
- **geneesmiddelen voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie:**
 - bosentan
- **antistollingsmiddelen**, gebruikt om bloedstolsels te voorkomen en te behandelen, zoals:
 - warfarine, edoxaban, apixaban en rivaroxaban
- **bronchusverwijders**, gebruikt voor de behandeling van astma en andere longklachten:
 - salmeterol
- **cholesterolverlagende middelen**, bijvoorbeeld:
 - rosuvastatine, atorvastatine, pravastatine, fluvastatine en pitavastatine
- **geneesmiddelen voor de behandeling van jicht:**
 - colchicine
- **trombocytenaggregatieremmers (middelen tegen samenklontering van bloedplaatjes)**, gebruikt om het risico op bloedstolsels te verminderen, zoals:
 - clopidogrel

- **geneesmiddelen of supplementen die via de mond worden ingenomen die mineralen bevatten (zoals magnesium, aluminium, calcium, ijzer, zink), zoals:**
 - mineralensupplementen, vitaminen (waaronder multivitaminen), antacida (maagzuurremmende middelen) en laxantia (laxeermiddelen)
 - **Als u geneesmiddelen, supplementen die via de mond worden ingenomen, antacida of laxantia die mineralen bevatten (zoals magnesium, aluminium, calcium, ijzer, zink) inneemt, neem die dan ten minste 4 uur vóór of ten minste 4 uur na Stribild in.**
- **Neem contact op met uw arts als u een van deze of andere geneesmiddelen inneemt.** Stop niet met uw behandeling zonder uw arts te raadplegen.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

- **Vertel het uw arts onmiddellijk als u zwanger wordt, denkt zwanger te zijn of zwanger wilt worden.** Zwangere vrouwen mogen Stribild niet gebruiken. De concentratie van dit geneesmiddel in uw bloed kan afnemen tijdens de zwangerschap, waardoor het mogelijk niet meer goed werkt.
- **Gebruik een effectieve vorm van anticonceptie** terwijl u Stribild gebruikt.
- **Geef geen borstvoeding tijdens behandeling met Stribild.** De reden hiervoor is dat bepaalde werkzame stoffen in dit geneesmiddel worden uitgescheiden in de moedermelk.
- Heeft u HIV? Geef dan geen borstvoeding. Het HIV-virus kan in uw moedermelk komen. Uw baby kan daardoor ook HIV krijgen.
- Geeft u borstvoeding? Of wilt u borstvoeding geven? **Vraag dan zo snel mogelijk aan uw arts of dit mag.**

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Stribild kan duizeligheid, vermoeidheid of slapeloosheid veroorzaken. Als u hier last van krijgt wanneer u Stribild neemt, bestuur geen auto of ander voertuig en gebruik geen machines of gereedschap.

Stribild bevat lactose

Als uw arts u heeft verteld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt.

Stribild bevat natrium

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

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De aanbevolen dosering voor volwassenen en voor jongeren van 12 tot 18 jaar die minstens 35 kg wegen:

- **Elke dag één tablet, in te nemen via de mond, met voedsel.** Kauw niet op de tablet, maak de tablet niet fijn en breek deze niet door.

Neem altijd de door uw arts aanbevolen dosis in. Dit is om ervoor te zorgen dat uw geneesmiddel volledig effectief is en om het risico op de ontwikkeling van resistentie tegen de behandeling te verminderen. U mag de dosis alleen veranderen wanneer uw arts dat zegt.

Als u geneesmiddelen, supplementen die via de mond worden ingenomen, antacida of laxantia die mineralen bevatten (zoals magnesium, aluminium, calcium, ijzer, zink) **inneemt**, neem die dan ten minste 4 uur voor of ten minste 4 uur na Stribild in.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u per ongeluk meer dan de aanbevolen dosis Stribild hebt ingenomen, kunt u een verhoogd risico lopen op mogelijke bijwerkingen door dit geneesmiddel (zie rubriek 4: 'Mogelijke bijwerkingen').

Raadpleeg onmiddellijk uw arts of de dichtstbijzijnde ziekenhuisafdeling Spoedeisende Hulp. Houd de fles met de tabletten bij u, zodat u eenvoudig kunt beschrijven wat u hebt ingenomen.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Het is belangrijk dat u geen dosis Stribild overslaat.

Als u een dosis hebt overgeslagen:

- **en u dit ontdekt binnen 18 uur** na het tijdstip waarop u Stribild gewoonlijk inneemt, moet u de tablet zo spoedig mogelijk innemen. Neem de tablet altijd met voedsel in. Neem de volgende dosis volgens uw normale schema.
- **en u dit ontdekt na 18 uur of langer** na het tijdstip waarop u Stribild gewoonlijk inneemt, mag u de overgeslagen dosis niet meer innemen. Wacht en neem de volgende dosis, met voedsel, op het normale tijdstip in.

Als u binnen 1 uur na het innemen van Stribild overgeeft, neem dan een nieuwe tablet met voedsel in.

Stop niet met het innemen van dit middel

Stop niet met het innemen van Stribild zonder met uw arts te overleggen. Het stoppen met Stribild kan een ernstige negatieve invloed hebben op uw reactie op toekomstige behandelingen. Als u ongeacht om welke reden bent gestopt met Stribild, raadpleeg dan uw arts voordat u opnieuw begint met het innemen van Stribild tabletten.

Als u bijna door uw voorraad Stribild heen bent, vul hem dan aan bij uw arts of apotheker. Dat is erg belangrijk, aangezien de virusconcentratie kan oplopen als u de behandeling onderbreekt, zelfs voor een korte periode. Het kan dan moeilijker worden de ziekte te behandelen.

Als u HIV-infectie en hepatitis B hebt, is het bijzonder belangrijk om niet te stoppen met uw behandeling met Stribild zonder eerst uw arts geraadpleegd te hebben. Eventueel moeten er gedurende een aantal maanden na het stoppen met de behandeling bloedonderzoeken bij u uitgevoerd worden. Bij sommige patiënten met gevorderde leverziekte of cirrose wordt stoppen van de behandeling afgeraden omdat dit tot een verslechtering van uw hepatitis kan leiden, wat levensbedreigend kan zijn.

→ **Licht uw arts onmiddellijk in** over nieuwe of ongebruikelijke verschijnselen na het stoppen met de behandeling, in het bijzonder verschijnselen die u met uw hepatitis B-infectie in verband brengt (zoals geel worden van uw huid of uw oogwit, donkere 'theekleurige' urine, lichtgekleurde ontlasting, verlies van eetlust gedurende meerdere dagen of langer, misselijkheid of braken of pijn in de maagstreek).

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Tijdens de HIV-behandeling kan er een toename in gewicht en een stijging van de serumlipiden- en bloedglucosewaarden optreden. Dit wordt gedeeltelijk veroorzaakt door een herstel van uw gezondheid en door uw levensstijl. In het geval van een stijging van de serumlipidenwaarden kan het soms worden veroorzaakt door de HIV-middelen zelf. Uw arts zal u op deze veranderingen testen.

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. Bij de behandeling van HIV-infectie is het niet altijd mogelijk te bepalen of sommige van de ongewenste effecten door Stribild worden veroorzaakt of door andere geneesmiddelen die u tegelijkertijd inneemt, of door de HIV-ziekte zelf.

Mogelijke ernstige bijwerkingen: licht onmiddellijk een arts in

- **Melkzuuracidose** (te veel melkzuur in het bloed) is een zelden voorkomende, maar mogelijk levensbedreigende bijwerking van sommige HIV-geneesmiddelen. Melkzuuracidose komt vaker bij vrouwen voor - vooral bij vrouwen met overgewicht - en bij mensen met een leverziekte. De volgende bijwerkingen kunnen verschijnselen van melkzuuracidose zijn:
 - diep, snel ademen
 - vermoeidheid of slaperigheid
 - misselijkheid, braken
 - buikpijn

→ Als u vermoedt dat u melkzuuracidose hebt, licht dan onmiddellijk uw arts in.

- **Verschijnselen van ontsteking of infectie.** Bij sommige patiënten met een voortgeschreden HIV-infectie (AIDS) die al eens opportunistische infecties hebben gehad (infecties die optreden bij patiënten met een zwak immuunsysteem), kunnen zich kort na het starten van een anti-HIV-therapie klachten en symptomen voordoen van een ontsteking door voorgaande infecties. Vermoedelijk zijn deze symptomen het gevolg van verbetering van de immunrespons (natuurlijke afweer), waardoor het lichaam in staat is zich te herstellen tegen infecties die er eventueel, zonder duidelijke symptomen, al waren. Naast de opportunistische infecties kunnen ook auto-immuunaandoeningen (aandoeningen waarbij het immuunsysteem gezond lichaamssweefsel aanvalt) optreden, nadat u bent gestart met het innemen van geneesmiddelen voor de behandeling van uw HIV-infectie. Auto-immuunaandoeningen kunnen vele maanden na de start van de behandeling optreden. Als u symptomen van een infectie opmerkt, of andere symptomen zoals spierzwakte, zwakte die begint in de handen en voeten en zich uitbreidt tot de romp, hartkloppingen, trillen of overmatige activiteit, licht dan onmiddellijk uw arts in om de noodzakelijke behandeling te krijgen.

→ Licht onmiddellijk uw arts in als u symptomen van een ontsteking of infectie opmerkt.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen

(deze kunnen bij minstens 1 op de 10 behandelde patiënten optreden)

- diarree
- braken
- misselijkheid
- zich zwak voelen
- hoofdpijn, duizeligheid
- huiduitslag

Onderzoeken kunnen ook aantonen:

- daling van het fosfaatgehalte in het bloed
- een verhoogde creatinekinasespiegel in het bloed, die kan leiden tot spierpijn en spierzwakte

Vaak voorkomende bijwerkingen

(deze kunnen bij maximaal 1 op de 10 behandelde patiënten optreden)

- verminderde eetlust
- slapeloosheid (*insomnia*), abnormale dromen
- pijn, buikpijn
- problemen met spijsvertering die leiden tot klachten na maaltijden (*dyspepsie*)
- opgeblazen gevoel
- obstipatie, winderigheid (*flatulentie*)
- huiduitslag (waaronder rode vlekken of plekken soms met blaarvorming en opzwellen van de huid), die een allergische reactie kan zijn, jeuk, veranderingen van huidskleur waaronder het vlekvormig donker worden van de huid
- andere allergische reacties
- vermoeidheid
- verlies van botmassa

Onderzoeken kunnen ook aantonen:

- laag aantal witte bloedcellen (hierdoor kunt u vatbaarder worden voor infecties)
- verhoogde bloedsuiker, een verhoogd gehalte vetzuren (*triglyceriden*) of verhoging van de galkleurstof (bilirubine) in het bloed
- problemen met lever en alvleesklier
- verhoogd creatininegehalte in uw bloed

Soms voorkomende bijwerkingen

(deze kunnen bij maximaal 1 op de 100 behandelde patiënten optreden)

- zelfmoordgedachten en zelfmoordpoging (bij patiënten die eerder een depressie of geestelijke gezondheidsproblemen hebben gehad), depressie
- rugpijn veroorzaakt door nierproblemen, waaronder nierfalen. Het kan zijn dat uw arts bloedonderzoeken laat uitvoeren om te zien of uw nieren goed werken
- beschadiging van de tubulusscellen van de nieren
- zwelling van het gezicht, de lippen, tong of keel
- pijn in de onderbuik (buik) veroorzaakt door een ontsteking van de alvleesklier (*pancreatitis*)
- afbraak van spierweefsel, spierpijn of spierzwakte

Onderzoeken kunnen ook aantonen:

- bloedarmoede (verlaagd aantal rode bloedlichaampjes)
- daling van het kaliumgehalte in het bloed
- veranderingen in uw urine

Zelden voorkomende bijwerkingen

(deze kunnen bij maximaal 1 op de 1.000 behandelde patiënten optreden)

- melkzuuracidose (zie: 'Mogelijke ernstige bijwerkingen: licht onmiddellijk een arts in')
- gele huid of ogen, jeuk of pijn in de onderbuik (buik) veroorzaakt door een ontsteking van de lever (*hepatitis*)
- vervetting van de lever
- nierontsteking (*nefritis*)
- veel moeten plassen en dorstgevoel (*nefroge diabetes insipidus*)
- zachter worden van de botten (met botpijn en soms resulterend in botbreuken)

Afbraak van spierweefsel, het zachter worden van de botten (met botpijn en soms resulterend in botbreuken), spierpijn, spierzwakte en een daling van het kalium- of fosfaatgehalte in het bloed kunnen optreden als gevolg van beschadiging van de tubulusscellen van de nieren.

→ **Neem contact op met uw arts als een van de bijwerkingen ernstig wordt.**

Andere effecten die gezien kunnen worden tijdens behandeling van HIV

De frequentie van de volgende bijwerkingen is niet bekend (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

- **Botproblemen.** Sommige patiënten die een combinatie van antiretrovirale geneesmiddelen krijgen zoals Stribild, kunnen een botaandoening ontwikkelen die *osteonecrose* wordt genoemd (afsterven van botweefsel veroorzaakt door verminderde bloedtoevoer naar het bot). Er zijn vele risicofactoren die de kans op ontwikkeling van deze aandoening vergroten, onder andere langdurig gebruik van dit type geneesmiddelen, gebruik van corticosteroïden, het drinken van alcohol, een zeer zwak immuunsysteem en overgewicht. Verschijnselen van osteonecrose zijn:
 - stijfheid in de gewrichten
 - pijn in de gewrichten (in het bijzonder in de heupen, knieën en schouders)
 - moeilijk kunnen bewegen

Andere bijwerkingen bij kinderen

- Kinderen die emtricitabine krijgen, ondervinden zeer vaak veranderingen in de huidskleur, waaronder
 - donkere vlekken op de huid
- Kinderen vertonen vaak een laag aantal rode bloedcellen (bloedarmoede).
 - hierdoor kan het kind moe of kortademig zijn

→ Als u een van deze symptomen opmerkt, neem dan contact op met uw arts.

→ Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de fles en de doos na {EXP}. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

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

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stoffen in dit middel zijn elvitegravir, cobicistat, emtricitabine en tenofovirdisoproxil. Elke filmomhulde tablet Stribild bevat 150 mg elvitegravir, 150 mg cobicistat, 200 mg emtricitabine

en 245 mg tenofovirdisoproxil (overeenkomend met 300 mg tenofovirdisoproxilfumaraat of 136 mg tenofovir).

De andere stoffen in dit middel zijn

Tabletkern:

Croscarmellose-natrium (E468), hydroxypropylcellulose (E463), lactosemonohydraat, 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).

Hoe ziet Stribild eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Stribild filmomhulde tabletten zijn groene, capsulevormige tabletten, met aan de ene kant “GSI” en aan de andere kant het cijfer “1” gegraveerd met een vierkant kader eromheen. Stribild wordt geleverd in flessen met 30 tabletten (met silicagel droogmiddel dat in de fles moet blijven ter bescherming van uw tabletten). Het silicagel droogmiddel bevindt zich in een afzonderlijk zakje of busje en mag niet worden doorgeslikt.

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.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ierland

Fabrikant

Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
Ierland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

Gilead Sciences Belgium SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Lietuva

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

България

Gilead Sciences Ireland UC
Тел.: + 353 (0) 1 686 1888

Luxembourg/Luxemburg

Gilead Sciences Belgium SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Česká republika

Gilead Sciences s.r.o.
Tel: + 420 910 871 986

Magyarország

Gilead Sciences Ireland UC
Tel.: + 353 (0) 1 686 1888

Danmark

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Deutschland

Gilead Sciences GmbH
Tel: + 49 (0) 89 899890-0

Eesti

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ελλάδα

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

España

Gilead Sciences, S.L.
Tel: + 34 91 378 98 30

France

Gilead Sciences
Tél: + 33 (0) 1 46 09 41 00

Hrvatska

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ireland

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 214 825 999

Ísland

Gilead Sciences Sweden AB
Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

Italia

Gilead Sciences S.r.l.
Tel: + 39 02 439201

Κύπρος

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

Latvija

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Malta

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Nederland

Gilead Sciences Netherlands B.V.
Tel: + 31 (0) 20 718 36 98

Norge

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 262 8702

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

Gilead Sciences (GSR) S.R.L
Tel: + 40 31 631 18 00

Slovenija

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Slovenská republika

Gilead Sciences Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 232 121 210

Suomi/Finland

Gilead Sciences Sweden AB
Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Sverige

Gilead Sciences Sweden AB
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

United Kingdom (Northern Ireland)

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in <{MM/JJJJ}> <{maand JJJJ}>.

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

BIJLAGE IV

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE VOORWAARDEN VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor cobicistat/elvitegravir/emtricitabine/tenofoviridisoproxil, heeft het PRAC de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Gezien de beschikbare gegevens over de afname van de botmineraaldichtheid uit klinische onderzoeken, de literatuur, spontane meldingen, is het PRAC van mening dat een causaal verband tussen cobicistat/elvitegravir/emtricitabine/tenofoviridisoproxil en een afname van de botmineraaldichtheid op zijn minst een redelijke mogelijkheid is. Het PRAC was ook van mening dat de huidige waarschuwing/voorzorgsmaatregel met betrekking tot effecten op het bot verder dient te worden versterkt. Het PRAC concludeerde dat de productinformatie van producten die cobicistat/elvitegravir/emtricitabine/tenofoviridisoproxil bevatten dienovereenkomstig dient te worden gewijzigd.

Na beoordeling van de aanbeveling door het PRAC, stemt het CHMP in met de algemene conclusies en de redenen voor aanbeveling van het PRAC.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor cobicistat/elvitegravir/emtricitabine/tenofoviridisoproxil is het CHMP van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) cobicistat/elvitegravir/emtricitabine/tenofoviridisoproxil bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

Het CHMP beveelt aan de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen te wijzigen.