

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Stribild 150 mg/150 mg/200 mg/245 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg елвитегравир (elvitegravir), 150 mg кобицистат (cobicistat), 200 mg емтрицитабин (emtricitabine) и 245 mg тенофовир дизопроксил (tenofovir disoproxil) (съответстващи на 300 mg тенофовир дизопроксил фумарат или 136 mg тенофовир).

Помощни вещества с известно действие

Всяка таблетка съдържа 10,4 mg лактоза (под формата на монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Зелена филмирана таблетка с форма на капсула с размери 20 mm x 10 mm, с вдлъбнато релефно означение „GSI“ от едната страна и цифрата „1“, оградена с квадратче, от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Stribild е показан за лечение на инфекция с човешки имунодефицитен вирус тип 1 (HIV-1) при възрастни на и над 18 години, нелекувани с антиретровирусна терапия или инфектирани с HIV-1 без известни мутации, свързани с резистентност към някое от трите антиретровирусни средства в състава на Stribild (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.1).

Stribild, също така, е показан за лечение на HIV-1 инфекция при юноши на възраст 12 до <18 години с тегло ≥ 35 kg, инфектирани с HIV-1, без познати мутации, свързани с резистентност към някое от трите антиретровирусни средства в Stribild и при които са наблюдавани токсични ефекти, пречещи на използването на други схеми на лечение без тенофовир дизопроксил (TDF) (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Терапията трябва да се започне от лекар с опит в лечението на HIV инфекции.

Дозировка

Възрастни и юноши на и над 12 години, с тегло поне 35 kg: По една таблетка веднъж дневно с храна.

Ако пациентът пропусне една доза Stribild в рамките на 18 часа от обичайното време за приемането ѝ, той трябва да приеме Stribild с храна възможно най-скоро и да продължи по обичайната схема на прилагане. Ако пациент пропусне една доза Stribild с повече от 18 часа и вече почти е дошло време за следващата доза, той не трябва да приема пропуснатата доза, а да продължи по обичайната схема на прилагане.

Ако пациентът повърне в рамките на 1 час след приема на Stribild, трябва да се приеме друга таблетка.

Специални популации

Старческа възраст

Липсват данни, на базата на които да се направят препоръки за дозировката при пациенти над 65-годишна възраст (вж. точки 4.4 и 5.1). Stribild трябва да се прилага внимателно при пациенти в старческа възраст (вж. точка 4.4).

Възрастни с бъбречно увреждане

Не трябва да се започва лечение със Stribild при пациенти с креатининов клирънс под 70 ml/min (вж. точки 4.4 и 5.2). Вижте точка 4.4 за информация относно започването на лечение със Stribild при пациенти с креатининов клирънс под 90 ml/min.

Лечението със Stribild трябва да се прекрати, ако креатининовият клирънс спадне под 50 ml/min по време на лечението със Stribild, тъй като се налага адаптиране на дозовия интервал за емтрицитабин и тенофовир дизопроксил и това не може да се постигне с комбинираната таблетка с фиксирани дози (вж. точки 4.4 и 5.2). Вижте точка 4.4 за информация относно пациентите, при които креатининовият клирънс спада под 70 ml/min по време на лечението със Stribild.

Педиатрични пациенти с бъбречно увреждане

Употребата на Stribild не се препоръчва при педиатрични пациенти под 18 години с бъбречно увреждане (вж. точка 4.4).

Чернодробно увреждане

Не се налага адаптиране на дозата на Stribild при пациенти с леко (Child-Pugh клас А) или умерено (Child-Pugh клас В) чернодробно увреждане. Stribild не е проучван при пациенти с тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh клас С). Затова Stribild не се препоръчва за употреба при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.4 и 5.2).

Ако лечението със Stribild бъде прекратено при пациенти, коинфектирани с HIV и вируса на хепатит В (HBV), тези пациенти трябва да бъдат проследявани внимателно за доказателство за обостряне на хепатита (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Stribild при деца на възраст под 12 години или с тегло < 35 kg не са установени (вж. точка 5.2).

Начин на приложение

Stribild трябва да се приема перорално, веднъж дневно с храна (вж. точка 5.2). Филмираните таблетки не трябва да се дъвчат или разтрошават.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Пациенти, които в миналото са прекратили лечението с тенофовир дизопроксил поради нефротоксичност, със или без обратимост на тези ефекти след прекратяването.

Едновременно приложение с лекарствени продукти, чийто клирънс силно зависи от CYP3A и при които повишените плазмени концентрации са свързани със сериозни и/или животозастрашаващи събития, е противопоказано. Поради това Stribild не трябва да се прилага едновременно с лекарствени продукти, които включват, но не се ограничават до следните (вж. точка 4.5):

- алфа 1-адренорецепторни антагонисти: алфузозин
- антиаритмични средства: амиодарон, хинидин
- производни на моравото рогче: дихидроерготамин, ергометрин, ерготамин
- средства, повлияващи мотилитета на стомашно-чревния тракт: цизаприд
- инхибитори на HMG Co-A редуктазата: ловастатин, симвастатин
- невролептици/антипсихотици: пимозид, луразидон
- инхибитори на PDE-5: силденафил за лечение на белодробна артериална хипертония
- седативни/сънотворни средства: приложен перорално мидазолам, триаололам

Противопоказано е едновременното приложение с лекарствени продукти, които са силни индуктори на CYP3A, поради опасност от загуба на вирусологичен отговор и възможна резистентност към Stribild. Поради това Stribild не трябва да се прилага едновременно с лекарствени продукти, които включват, но не се ограничават до следните (вж. точка 4.5):

- антиконвулсанти: карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин
- антимикобактериални средства: рифампицин
- растителни продукти: жълт кантарион (*Hypericum perforatum*)

Едновременното приложение с дабигатран етексилат, субстрат на Р-гликопротеин (Р-gp), е противопоказано (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Ефекти върху бъбреците и костите при възрастни

Ефекти върху бъбреците

Емтрицитабин и тенофовир се екскретират предимно от бъбреците чрез комбинация от гломерулна филтрация и активна тубулна секреция. Има съобщения за бъбречна недостатъчност, бъбречно увреждане, повишено ниво на креатинина, хипофосфатемия и проксимална тубулопатия (вкл. синдром на Fanconi) при употреба на тенофовир дизопроксил (вж. точка 4.8).

Наличните понастоящем данни не са достатъчни, за преценка дали едновременното приложение на тенофовир дизопроксил и кобицистат е свързано с по-голям риск за нежелани лекарствени реакции от страна на бъбреците в сравнение със схеми, включващи тенофовир дизопроксил без кобицистат.

Пациенти, които в миналото са прекратили лечението с тенофовир дизопроксил поради нефротоксичност, със или без обратимост на тези ефекти след прекратяването, не трябва да бъдат лекувани със Stribild (вж. точка 4.3).

Проследяване на бъбречната функция

Преди започване на лечение със Stribild

Трябва да се изчисли креатининовият клирънс и да се определят глюкоза и протеини в урината при всички пациенти. Не трябва да се започва лечение със Stribild при пациенти с креатининов клирънс < 70 ml/min. Препоръчва се да не се започва лечение със Stribild при пациенти с креатининов клирънс < 90 ml/min освен ако след преглед на наличните възможности за лечение не се прецени, че Stribild е предпочитаното лечение за конкретния пациент.

По време на лечението със Stribild

Трябва да се проследяват креатининов клирънс, серумни фосфати, глюкоза в урината и протеини в урината на всеки четири седмици през първата година, а след това – на всеки три месеца по време на лечението със Stribild. При пациенти с риск от бъбречно увреждане се изисква по-често следене на бъбречната функция.

Кобицистат инхибира тубулната секреция на креатинин и може да предизвика умерено повишаване на серумния креатинин и умерено намаляване на креатининовия клирънс (вж. точка 4.8). Пациентите, при които се установи повишаване на серумния креатинин над 26,5 $\mu\text{mol/l}$ (0,3 mg/dl) в сравнение с изходния, трябва да бъдат внимателно проследявани по отношение на безопасността за бъбреците.

Вижте също Едновременно приложение на други лекарствени продукти по-долу.

Поведение при влошаване на бъбречната функция

Ако серумните фосфати са $< 0,48 \text{ mmol/l}$ (1,5 mg/dl) или креатининовият клирънс е намален до $< 70 \text{ ml/min}$, бъбречната функция трябва да се оцени отново в рамките на една седмица, включвайки изследвания на глюкоза и калий в кръвта и концентрацията на глюкоза в урината (вж. точка 4.8). Препоръчва се прекратяване на лечението със Stribild при пациенти с намаляване на креатининовия клирънс до $< 70 \text{ ml/min}$ по време на лечението, освен ако не се прецени, че потенциалната полза от тази комбинация антиретровирусни средства за конкретния пациент надвишава възможните рискове, свързани с продължаването на терапията. Прекъсване на лечението с Stribild трябва да се обсъди и в случай на прогресивно влошаване на бъбречната функция, когато не е установена друга причина.

Лечението със Stribild трябва да се прекрати при пациенти с потвърдено намаляване на креатининовия клирънс до $< 50 \text{ ml/min}$ (понеже налагащите се корекции на дозовия интервал не са възможни при използване на комбинираната таблетка с фиксирани дози) или с намалени нива на серумните фосфати до $< 0,32 \text{ mmol/l}$ (1,0 mg/dl) (вж. точки 4.2 и 5.2).

Ефекти върху костите

Костни аномалии, като остеомалация, която може да се прояви като персистираща или влошаваща се болка в костите, и която нечесто предразполага към фрактури, може да са свързани с индуцирана от тенофовир дизопроксил проксимална бъбречна тубулопатия (вж. точка 4.8).

При проучване фаза 3 GS-US-236-0103 КМП е била оценена в една нерандомизирана подгрупа от 120 участници (група на лечение със Stribild $n=54$; група на лечение с потенциран с ритонавир атазанавир (ATV/r) плюс емтрицитабин (FTC)/тенофовир дизопроксил $n=66$). Средните процентни понижения на КМП от изходно ниво до седмица 144 в групата на лечение със Stribild са сравними с групата на ATV/r+FTC/тенофовир дизопроксил, измерени за лумбалния гръбначен стълб (съответно -1,43% срещу -3,68%) и за бедрото (съответно -2,83% срещу -3,77%). При проучванията фаза 3 GS-US-236-0102 и GS-US-236-0103 костни фрактури са настъпили при 27 участници (3,9%) в групата на лечение със Stribild, при 8 участници (2,3%) в групата на лечение с EFV/FTC /тенофовир дизопроксил и при 19 участници (5,4%) в групата на лечение с ATV/r+FTC/тенофовир дизопроксил.

Наблюдава се намаляване на костната минерална плътност (КМП) при тенофовир дизопроксил в рандомизирани, контролирани клинични изпитвания с продължителност до 144 седмици при инфектирани с HIV или HBV пациенти. Това намаляване на КМП като цяло се подобрява след прекратяване на лечението.

В други проучвания (проспективни и кръстосани), най-изразените намаления на КМП са наблюдавани при пациенти, лекувани с тенофовир дизопроксил, като част от схема, съдържаща усилен протеазен инхибитор. Като цяло, с оглед на костните аномалии, свързани с тенофовир дизопроксил, и ограниченията на дългосрочните данни за ефекта на тенофовир дизопроксил

върху костното здраве и риска от фрактури, алтернативна схема на лечение трябва да се обмисли при пациенти с остеопороза или с анамнеза за костни фрактури.

Ако се подозират или бъдат установени костни аномалии, трябва да се предприемат подходящи консултации.

Ефекти върху бъбреците и костите при педиатричната популация

Не са изяснени дългосрочните ефекти по отношение на токсичността за костите и нефротоксичността на тенофовир дизопроксил. Освен това обратимостта на нефротоксичността не може да бъде напълно установена. Поради това се препоръчва мултидисциплинарен подход, за да се направи адекватна оценка на съотношението полза/риск от лечението въз основа на всеки случай поотделно, да се вземе решение за подходящото проследяване по време на лечението (включително решение за преустановяване на лечението) и да се обмисли необходимостта от прием на добавки.

Ефекти върху бъбреците

В клинично изпитване на тенофовир дизопроксил (GS-US-104-0352) са съобщавани нежелани реакции, свързани с бъбреците, съответстващи на проксимална бъбречна тубулопатия при педиатрични пациенти, инфектирани с HIV-1 на възраст 2 до <12 години (вж. точки 4.8 и 5.1).

Проследяване на бъбречната функция

Преди започване на лечението трябва да се направи оценка на бъбречната функция (креатинов клирънс, глюкоза и протеин в урината), а креатиновият клирънс, серумните фосфати, глюкозата и протеините в урината трябва да се наблюдават по време на лечението, както при възрастните, инфектирани с HIV-1 (вж. по-горе).

Лечение на бъбречната функция

Ако се потвърди, че серумните фосфати са < 0,96 mmol/l (3,0 mg/dl) при педиатричен пациент, получаващ Stribild, бъбречната функция трябва да се оцени отново в рамките на една седмица, включително измерване на кръвната захар, калий в кръвта и концентрациите на глюкоза в урината (вж. точка 4.8, проксимална тубулопатия). Ако се подозира или установи наличие на бъбречни аномалии, трябва да се направи консултация с нефролог, за да се прецени дали е необходимо прекъсване на лечението. Прекъсването на лечението със Stribild също трябва да се има предвид при постепенен спад на бъбречната функция, когато не е установена друга причина. Както при възрастните, юношите с потвърдено повишаване на серумния креатинин с над 26,5 μ mol/l (0,3 mg/dL) в сравнение с изходното ниво, трябва да бъдат внимателно проследявани по отношение на безопасността за бъбреците (вж. по-горе).

Едновременно приложение и риск от нефротоксичност

В сила са същите препоръки, както при възрастните (вж. Едновременно приложение на други лекарствени продукти по-долу).

Бъбречно увреждане

Употребата на Stribild не се препоръчва при педиатрични пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 4.2). Не трябва да се започва лечение със Stribild при педиатрични пациенти с бъбречно увреждане и приемът му трябва да бъде прекъснат при пациенти, които развият бъбречно увреждане по време на терапия със Stribild.

Ефекти върху костите

Тенофовир дизопроксил може да доведе до намаляване на КМП. Ефектът на свързаните с тенофовир дизопроксил промени в КМП върху дългосрочното здраве на костите и бъдещия риск от фрактури са неясни (вж. точка 5.1).

В клинично проучване при инфектирани с HIV-1, нелекувани досега пациенти на възраст 12 до <18 години (n = 50), се наблюдава леко понижаване на средните Z-стойности на КМП след лечение със Stribild (вж. точка 4.8).

Ако се установят или се подозират аномалии на костите при педиатрични пациенти, трябва да се направи консултация с ендокринолог и/или нефролог.

Пациенти с HIV, коинфектирани с вируса на хепатит В или С

Пациентите с хронична инфекция с хепатит В или С, лекувани с антиретровирусна терапия, имат повишен риск за развитие на тежки и потенциално фатални нежелани чернодробни реакции.

Лекарите трябва да следват съвременните препоръки за оптимално лечение на инфекции с HIV при пациенти, коинфектирани с вируса на хепатит В (HBV).

Ако едновременно се прилага антивирусна терапия за хепатит В или С, моля направете справка и със съответните кратки характеристики на тези лекарствени продукти. Stribild не трябва да се прилага едновременно с други лекарствени продукти, съдържащи тенофовир дизопроксил, ламивудин или адефовир дипивоксил, използвани за лечение на инфекция с вируса на хепатит В.

Прекратяването на лечението със Stribild при пациенти, коинфектирани с HIV и HBV, може да е свързано с тежко обостряне на хепатита. При пациенти, коинфектирани с HIV и HBV, при които се прекратява лечението със Stribild, трябва да се следят внимателно клиничните и лабораторни показатели в продължение на поне няколко месеца след спиране на лечението. Ако е подходящо, може да бъде оправдано започването на терапия на хепатит В. При пациенти с напреднало чернодробно заболяване или цироза прекратяване на лечението не се препоръчва, тъй като обострянето на хепатита след прекратяване на лечението може да доведе до чернодробна декомпенсация.

Чернодробно заболяване

Безопасността и ефикасността на Stribild при пациенти с налични значими чернодробни нарушения не са установени. Не е проучена фармакокинетиката на емтрицитабин при пациенти с чернодробно увреждане. Фармакокинетиката на елвитегравир, кобицистат и тенофовир са проучени при пациенти с умерено чернодробно увреждане. Stribild не е проучен при пациенти с тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh клас C). Не се налага адаптиране на дозата на Stribild при пациенти с леко (Child-Pugh клас A) или умерено (Child-Pugh клас B) чернодробно увреждане (вж. точки 4.2 и 5.2).

При пациенти с предварително съществуваща чернодробна дисфункция, вкл. активен хроничен хепатит, има повишена честота на отклоненията в чернодробната функция по време на комбинираната антиретровирусна терапия (КАРТ) и състоянието им трябва да се следи в съответствие със стандартната практика. Ако при такива пациенти има доказателство за влошаване на чернодробното заболяване, трябва да се обмисли прекъсване или прекратяване на лечението.

Тегло и метаболитни параметри

По време на антиретровирусна терапия може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Такива промени до известна степен могат да бъдат свързани с контрола на заболяването и начина на живот. Относно липидите, в някои случаи има доказателства за ефект на лечението, докато относно увеличаването на теглото, няма твърди доказателства, които да свързват това с някакво конкретно лечение. За проследяване на липидите и глюкозата в кръвта се прави справка с установените насоки за лечение на HIV. Липидните нарушения трябва да се лекуват по клинично подходящ начин.

Митохондриална дисфункция след експозиция *in utero*

Нуклеоз(т)идните аналози могат да повлияят митохондриалната функция в различна степен, което е най-добре изразено при ставудин, диданозин и зидовудин. Има съобщения за митохондриална дисфункция при HIV отрицателни кърмачета, които *in utero* и/или след раждането са били изложени на нуклеозидни аналози; в повечето случаи те са се отнасяли за лечение със схеми, съдържащи зидовудин. Основните нежелани реакции, за които се съобщава, са хематологични нарушения (анемия, неутропения) и метаболитни нарушения (хиперлактатемия, хиперлипаземия). Тези събития често са били преходни. Има редки съобщения за неврологични нарушения с късна проява (хипертония, конвулсии, промени в поведението). Понастоящем не е известно дали подобни неврологични нарушения са преходни или постоянни. Тези находки трябва да се имат предвид при всяко дете, което *in utero* е било изложено на нуклеоз(т)идни аналози и при което са налице тежки клинични находки с неизвестна етиология, особено неврологични находки. Тези находки не променят актуалните за момента национални препоръки за прилагане на антиретровирусна терапия при бременни жени с цел предпазване от вертикално предаване на HIV.

Синдром на имунна реактивация

При инфектирани с HIV пациенти с тежка имунна недостатъчност при започване на КАРТ може да се развие възпалителна реакция от асимптоматични или резидуални опортюнистични патогени и да причини сериозни клинични състояния или влошаване на симптомите. Обикновено подобни реакции се наблюдават през първите седмици или месеци от започване на КАРТ. Подходящи примери включват цитомегаловирусен ретинит, генерализирани и/или фокални микобактериални инфекции, пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii*. Всички възпалителни симптоми трябва да се оценят и когато е необходимо да се приложи лечение.

Има съобщения и за поява на автоимунни нарушения (като болест на Graves' и автоимунен хепатит) на фона на имунната реактивация; времето до началото им, обаче, варира значително и тези събития могат да настъпят месеци след започване на лечението.

Опортюнистични инфекции

При пациенти, получаващи Stribild или друга антиретровирусна терапия, може да продължат да се развиват опортюнистични инфекции и други усложнения на инфекцията с HIV и затова пациентите трябва да останат под внимателно клинично наблюдение от лекари с опит в лечението на пациенти със заболявания, свързани с HIV.

Остеонекроза

Въпреки че етиологията се приема за многофакторна (включваща приложение на кортикостероиди, консумация на алкохол, тежка имуносупресия, по-висок индекс на телесна маса), има съобщения за случаи на остеонекроза, особено при пациенти с напреднало HIV заболяване и/или с продължителна експозиция на КАРТ. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят консултация с лекар, ако получат болки в ставите, скованост на ставите или затруднение в движенията.

Едновременно приложение на други лекарствени продукти

Stribild е показан за употреба като цялостна схема за лечение на инфекция с HIV-1 и не трябва да се прилага с други антиретровирусни продукти (вж. точка 4.5).

Stribild не трябва да се прилага съпътстващо с други лекарствени продукти, съдържащи тенофовир дизопроксил, ламивудин или адефовир дипивоксил, използвани за лечение на инфекция с вируса на хепатит В или с лекарствени продукти, съдържащи тенофовир алафенамид.

Съпътстваща употреба на нефротоксични лекарствени продукти

Трябва да се избягва прилагането на Stribild едновременно или скоро след прием на нефротоксичен лекарствен продукт, напр. аминокликози, амфотерицин В, фоскарнет, ганцикловир, пентамидин, ванкомицин, цидофовир или интерлевкин-2 (наричан също алдеслевкин) (вж. точка 4.5). Ако едновременното прилагане на Stribild с нефротоксични средства е неизбежно, бъбречната функция трябва да се проследява седмично.

Има съобщения за случаи на остра бъбречна недостатъчност след започване на лечение с висока доза или многобройни нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) при пациенти, лекувани с тенофовир дизопроксил и с рискови фактори за бъбречна дисфункция. Ако Stribild се прилага едновременно с НСПВС, бъбречната функция съответно трябва да се проследява достатъчно.

Изисквания по отношение на контрацепцията

Пациентки с детероден потенциал трябва да използват или хормонален контрацептив, съдържащ поне 30 µg етинилестрадиол и съдържащ дроспиренон или норгестимат като прогестоген, или трябва да използват алтернативен надежден метод за контрацепция (вж. точки 4.5 и 4.6). Употребата на Stribild с перорални контрацептиви, съдържащи други прогестогени, трябва да се избягва (вж. точка 4.5). Очаква се плазмените концентрации на дроспиренон да се повишат след едновременно приложение със Stribild и се препоръчва клинично наблюдение поради риск от хиперкалиемия (вж. точка 4.5).

Употреба с определени антивирусни агенти срещу хепатит С

Съвместното приложение на тенофовир дизопроксил с ледипасвир/софосбувир, софосбувир/велпатасвир или софосбувир/велпатасвир/воксилапревир е установено, че повишава плазмената концентрация на тенофовир, особено когато се използва заедно със схема за лечение на HIV, която съдържа тенофовир дизопроксил и фармакокинетичен енхансер (ритонавир или кобицистат). Безопасността на тенофовир дизопроксил при съвместно приложение с ледипасвир/софосбувир, софосбувир/велпатасвир или софосбувир/велпатасвир/воксилапревир и фармакокинетичен енхансер не е установена. Потенциалните рискове и ползи, свързани със съвместното приложение на ледипасвир/софосбувир, софосбувир/велпатасвир или софосбувир/велпатасвир/воксилапревир със Stribild трябва да бъдат преценени, особено при пациенти с повишен риск от бъбречна дисфункция. Пациентите, които приемат Stribild заедно с ледипасвир/софосбувир, софосбувир/велпатасвир или софосбувир/велпатасвир/воксилапревир, трябва да бъдат наблюдавани за нежелани лекарствени реакции, свързани с тенофовир дизопроксил.

Старческа възраст

Има ограничени данни за употребата на Stribild при пациенти над 65-годишна възраст. Пациентите в старческа възраст е по-вероятно да имат намалена бъбречна функция, затова е необходимо повишено внимание при лечението на пациенти в старческа възраст със Stribild.

Бременност

Установено е, че лечението с кобицистат и елвитегравир по време на втория и третия триместър на бременността води до по-ниска експозиция на елвитегравир (вж. точка 5.2). Нивата на кобицистат намаляват и е възможно да не бъде достигната достатъчна степен на потенциране. Значително понижаването на експозицията на елвитегравир може да доведе до вирусологичен неуспех и повишен риск от предаване на HIV инфекцията от майката на детето. Затова лечението със Stribild не трябва да се започва по време на бременност, а жени, забременели по време на лечението със Stribild, трябва да преминат на алтернативна схема на лечение (вж. точка 4.6).

Помощни вещества

Stribild съдържа лактоза монохидрат. Пациентите с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Тъй като Stribild съдържа елвитегравир, кобицистат, емтрицитабин и тенофовир дизопроксил, всички взаимодействия, които са идентифицирани поотделно при тези активни вещества, може да се появят и при Stribild. Stribild е показан за употреба като цялостна схема за лечение на инфекция с HIV-1 и не трябва да се прилага с други антиретровирусни продукти. Затова не се предоставя информация за лекарствените взаимодействия с други антиретровирусни продукти (включително протеазни инхибитори и не-нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза) (вж. точка 4.4). Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

По своя механизъм на действие кобицистат представлява силен инхибитор на CYP3A и субстрат на CYP3A. Кобицистат също така е слаб инхибитор на CYP2D6 и се метаболизира в малка степен от CYP2D6. Транспортните, които кобицистат инхибира, включват P-gp, BCRP, OATP1B1 и OATP1B3.

Едновременното приложение на Stribild с лекарствени продукти, които се метаболизират основно от CYP3A или CYP2D6, или са субстрати на P-gp, BCRP, OATP1B1 или OATP1B3 може да доведе до повишени плазмени концентрации на тези продукти, което може да засили или удължи терапевтичния им ефект и нежеланите реакции (вж. Противопоказано едновременно приложение и точка 4.3). Едновременното приложение на Stribild с лекарствени продукти, които имат активен(ни) метаболит(и), образуван(и) от CYP3A, може да доведе до понижени плазмени концентрации на този(тези) активен(ни) метаболит(и).

Едновременното приложение на Stribild с лекарствени продукти, които инхибират CYP3A, може да понижи клирънса на кобицистат, което да доведе до повишени плазмени концентрации на кобицистат.

Елвитегравир е умерен индуктор и има потенциала да индуцира CYP2C9 и/или индуцируеми UGT ензими; като такъв той може да намали плазмените концентрации на субстратите на тези ензими. Елвитегравир се метаболизира от CYP3A и в малка степен от UGT1A1. Очаква се, че лекарствените продукти, които индуцират активността на CYP3A, повишават клирънса на елвитегравир, което води до понижена плазмена концентрация на елвитегравир и може да доведе до загуба на терапевтичния ефект на Stribild и развитие на резистентност (вж. Противопоказано едновременно приложение и точка 4.3).

Противопоказано едновременно приложение

Едновременното приложение на Stribild и някои лекарствени продукти, които се метаболизират основно от CYP3A може да доведе до повишени плазмени концентрации на тези продукти, които се свързват с опасност от сериозни и/или животозастрашаващи реакции като периферен вазоспазм или исхемия (напр. дихидроерготамин, ерготамин, ергометрин) или миопатия, включително рабдомиолиза (напр. симвастатин, ловастатин), или удължена или засилена седация или респираторна депресия (напр. перорално приложен мидазолам или триазолам). Едновременното приложение на Stribild и други лекарствени продукти, които се метаболизират основно от CYP3A като напр. амиодарон, хинидин, цизаприд, пимозид, луразидон, алфузозин и силденафил за белодробна артериална хипертония е противопоказано (вж. точка 4.3).

Едновременното приложение на Stribild и някои лекарствени продукти, които индуцират CYP3A като жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), рифампицин, карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин може да доведе до значимо понижени плазмени концентрации на кобицистат и елвитегравир и като следствие до загуба на терапевтичния ефект и развитие на резистентност (вж. точка 4.3).

Не се препоръчва едновременно приложение

Лекарствени продукти с бъбречно елиминиране

Тъй като емтрицитабин и тенофовир се елиминират основно от бъбреците, едновременното приложение на Stribild с лекарствени продукти, които намаляват бъбречната функция или се конкурират за активната тубулна секреция (напр. цидофовир), може да повишат серумните концентрации на емтрицитабин, тенофовир и/или на едновременно прилаганите лекарствени продукти.

Трябва да се избягва прилагането на Stribild едновременно или скоро след прием на нефротоксични лекарствени продукти. Някои примери включват, но не се ограничават до аминокликозиди, амфотерицин В, фоскарнет, ганцикловир, пентамидин, ванкомицин, цидофовир или интерлевкин-2 (наричан също алдеслевкин).

Други взаимодействия

Взаимодействия между съставките на Stribild с евентуално едновременно прилагани лекарствени продукти са изброени в Таблица 1 по-долу (повишаването е отбелязано с „↑“, понижаването с „↓“, липсата на промяна с „↔“). Описаните взаимодействия се базират на проучвания, проведени със съставките на Stribild като отделни лекарствени продукти и/или в комбинация, или са потенциални лекарствени взаимодействия, които може да възникнат със Stribild.

Таблица 1: Взаимодействия между отделните съставки на Stribild и други лекарствени продукти

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна процентна промяна на AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Препоръки относно едновременното приложение със Stribild
АНТИИНФЕКЦИОЗНИ СРЕДСТВА		
Противогъбични средства		
Кетоконазол (200 mg два пъти дневно)/Елвитегравир (150 mg един път дневно) ²	Елвитегравир: AUC: ↑ 48% C _{min} : ↑ 67% C _{max} : ↔ Възможно е концентрациите на кетоконазол и/или кобицистат да се повишат при едновременно приложение със Stribild.	При едновременно приложение със Stribild максималната дневна доза кетоконазол не трябва да надвишава 200 mg на ден. Препоръчва се повишено внимание и клинично проследяване при едновременно приложение.

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна процентна промяна на AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Препоръки относно едновременното приложение със Stribild
Итраконазол ³ Вориконазол ³ Позаконазол ³ Флуконазол	Взаимодействието не е проучвано с никоя от съставките на Stribild. Възможно е концентрациите на итраконазол, флуконазол и позаконазол да се повишат при едновременно приложение с кобицистат. Възможно е концентрациите на вориконазол да се повишат или понижат при едновременно приложение със Stribild.	Необходимо е клинично проследяване при едновременно приложение със Stribild. При едновременно приложение със Stribild максималната дневна доза итраконазол не трябва да надвишава 200 mg на ден. Препоръчва се оценка на съотношението полза/риск, за да се оправдае употребата на вориконазол със Stribild.
Антимикобактериални средства		
Рифабутин (150 mg през ден)/Елвитегравир (150 mg един път дневно)/Кобицистат (150 mg един път дневно)	Едновременното приложение на рифабутин, силен индуктор на CYP3A, може значимо да понижи плазмените концентрации на кобицистат и елвитегравир, което може да доведе до загуба на терапевтичния ефект и развитие на резистентност. Рифабутин: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ 25-О-дезацетилрифабутин: AUC: ↑ 525% C_{min}: ↑ 394% C_{max}: ↑ 384% Елвитегравир: AUC: ↓ 21% C_{min}: ↓ 67% C_{max}: ↔	Не се препоръчва едновременното приложение на Stribild и рифабутин. Ако е необходимо комбинирането им, препоръчителната доза рифабутин е 150 mg 3 пъти седмично в определени дни (напр. понеделник-сряда-петък). Препоръчва се по-стриктно следене за свързани с рифабутин нежелани реакции, включително неутропения и увеит, поради очаквано повишаване на експозицията на деацетилрифабутин. Не е проучено допълнително понижаване на дозата на рифабутин. Трябва да се има предвид, че прием два пъти седмично на доза от 150 mg може да не осигурява оптимална експозиция на рифабутин, водейки до риск от резистентност към рифабутин и неуспех на лечението.

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна процентна промяна на AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Препоръки относно едновременното приложение със Stribild
Антивирусни средства срещу хепатит С (HCV)		
Ледипасвир/Софосбувир	Не е проучено взаимодействието със Stribild. Съвместното приложение със Stribild може да доведе до повишена експозиция на тенофовир.	Повишените плазмени концентрации на тенофовир в резултат на едновременното приложение със Stribild и ледипасвир/софосбувир може да повиши нежеланите реакции, свързани с тенофовир дизопроксил, включително бъбречни увреждания. Безопасността на тенофовир дизопроксил, при приложението му, съвместно с ледипасвир/софосбувир и фармакокинетичен енансер (например кобицистат) не е установена. Комбинацията трябва да се използва с повишено внимание и често проследяване на бъбречната функция, ако няма други налични алтернативи (вижте точка 4.4).
Ледипасвир/Софосбувир (90 mg/400 mg веднъж дневно) + Елвитегравир/Кобицистат (150 mg/150 mg веднъж дневно)	Наблюдавани: Ледипасвир: AUC: ↑ 78% C _{min} : ↑ 91% C _{max} : ↑ 63% Софосбувир: AUC: ↑ 36% C _{min} : N/A C _{max} : ↑ 33% GS-331007 ⁵ : AUC: ↑ 44% C _{min} : ↑ 53% C _{max} : ↑ 33% Елвитегравир: AUC: ↔ C _{min} : ↑ 36% C _{max} : ↔ Кобицистат: AUC: ↑ 59% C _{min} : ↑ 325% C _{max} : ↔	

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна процентна промяна на AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Препоръки относно едновременното приложение със Stribild
Софосбувир/Велпатасвир (400 mg/100 mg веднъж дневно) + Елвитегравир/Кобицистат/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил (150 mg/150 mg/200 mg/245 mg веднъж дневно)	Софосбувир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007⁵: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 45% Велпатасвир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 37% Елвитегравир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Кобицистат: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 71% Емтрицитабин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Тенофовир: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 36% C_{min}: ↑ 45%	Повишените плазмени концентрации на тенофовир в резултат на едновременното приложение със Stribild и софосбувир/велпатасвир може да повиши нежеланите реакции, свързани с тенофовир дизопроксил, включително бъбречни увреждания. Безопасността на тенофовир дизопроксил, при прилагане софосбувир/велпатасвир и фармакокинетичен енансер (например кобицистат) не е установена. Комбинацията трябва да се използва с повишено внимание и често проследяване на бъбречната функция (вижте точка 4.4).

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна процентна промяна на AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Препоръки относно едновременното приложение със Stribild
Софосбувир/Велпатасвир/Воксиллапревир (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg веднъж дневно) ⁶ + Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил (200 mg/245 mg веднъж дневно) ⁷	Съвместното приложение със Stribild може да доведе до повишена експозиция на тенофовир. Емтрицитабин: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Тенофовир: AUC: ↑ 39% C _{max} : ↑ 48% C _{min} : ↑ 47%	Повишените плазмени концентрации на тенофовир в резултат на едновременното приложение със Stribild и софосбувир/велпатасвир може да повиши нежеланите реакции, свързани с тенофовир дизопроксил, включително бъбречни увреждания. Безопасността на тенофовир дизопроксил, при прилагане със софосбувир/велпатасвир и фармакокинетичен енхансер (например кобицистат) не е установена.
Софосбувир/Велпатасвир/Воксиллапревир (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg веднъж дневно) ⁶ + Елвитегравир/Кобицистат (150 mg/150 mg веднъж дневно) ⁸	Софосбувир: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 27% C _{min} : N/A GS-331007 ⁵ : AUC: ↑ 43% C _{max} : ↔ C _{min} : N/A Велпатасвир: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 46% Воксиллапревир: AUC: ↑ 171% C _{max} : ↑ 92% C _{min} : ↑ 350% Елвитегравир: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 32% Кобицистат: AUC: ↑ 50% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 250%	Комбинацията трябва да се използва с повишено внимание и често проследяване на бъбречната функция (вижте точка 4.4).

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна процентна промяна на AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Препоръки относно едновременното приложение със Stribild
Нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (НИОТ)		
Диданозин	Едновременното приложение на тенофовир дизопроксил и диданозин води до 40-60% увеличение на системната експозиция на диданозин.	Не се препоръчва едновременното приложение на Stribild и диданозин. Повишената системна експозиция на диданозин може да доведе до увеличаване на свързаните с диданозин нежелани реакции. Има редки съобщения за панкреатит и лактатна ацидоза, понякога с летален изход. Едновременното приложение на тенофовир дизопроксил и диданозин в доза от 400 mg дневно е свързано със значимо намаляване на броя на CD4 клетките, дължащо се вероятно на вътреклетъчно взаимодействие, което увеличава количеството на фосфорилирания (т.е. активния) диданозин. Намалената доза до 250 mg диданозин, приложена едновременно с терапията с тенофовир дизопроксил, е свързана със съобщения за висока честота на вирусологичен неуспех в рамките на няколко проучвани комбинации за лечение на инфекция с HIV-1. В случай на започване на Stribild при пациенти, които са приемали преди това диданозин, или при преустановяване на Stribild и преминаване към схема, включваща диданозин, все пак е възможно да има кратък период, в който да се появят измерими плазмени нива на диданозин и тенофовир.
Макролидни антибиотици		
Кларитромицин	Взаимодействието не е проучвано с никоя от съставките на Stribild. Възможно е концентрациите на кларитромицин и/или кобицистат да бъдат променени при едновременно приложение със Stribild.	Не се налага адаптиране на дозата на кларитромицин за пациенти с нормална бъбречна функция или леко бъбречно увреждане (ClCr 60-90 ml/min). Препоръчва се клинично проследяване при пациенти с ClCr < 90 ml/min. За пациенти с ClCr < 60 ml/min трябва да се обмисли прилагането на алтернативни антибактериални средства.

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна процентна промяна на AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Препоръки относно едновременното приложение със Stribild
Телитромицин	Взаимодействието не е проучвано с никоя от съставките на Stribild. Възможно е концентрациите на телитромицин и/или кобицистат да бъдат променени при едновременно приложение със Stribild.	Препоръчва се клинично проследяване при едновременно приложение на Stribild.
ГЛЮКОКОРТИКОИДИ		
Кортикостероиди		
Кортикостероиди, метаболизирани предимно чрез CYP3A (включително бетаметазон, будезонид, флутиказон, мометазон, преднизон, триамцинолон).	Взаимодействието не е проучвано с никоя от съставките на Stribild. Плазмените концентрации на тези лекарствени продукти могат да се повишат при едновременно приложение със Stribild, което да доведе до понижаване на серумните концентрации на кортизол.	Едновременната употреба на Stribild и кортикостероиди, които се метаболизират чрез CYP3A, както и флутиказон пропионат или други инхалаторни или назални кортикостероиди, може да увеличи риска от развитие на системни кортикостероидни ефекти, включително синдром на Cushing и надбъбречна супресия. Не се препоръчва едновременно приложение с кортикостероиди, които се метаболизират чрез CYP3A, освен ако потенциалната полза за пациента превишава риска, в който случай пациентите трябва да се наблюдават за системни кортикостероидни ефекти. Трябва да се обмисли употребата на алтернативни кортикостероиди, които се метаболизират в по-ниска степен чрез CYP3A, напр. беклометазон за интраназално или инхалаторно приложение, особено за дългосрочна употреба. За съпътстваща употреба на кожно прилагани кортикостероиди, чувствителни към CYP3A инхибиране, вижте официалната информация за предписване на съответния кортикостероид, отнасяща се до условията или употребата, която повишава системната абсорбция.

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна процентна промяна на AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Препоръки относно едновременното приложение със Stribild
ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ или ПЕРОРАЛНИ ХРАНИТЕЛНИ ДОБАВКИ, СЪДЪРЖАЩИ ПОЛИВАЛЕНТНИ КАТИОНИ (напр. Mg, Al, Ca, Fe, Zn)		
Антиацидна суспензия, съдържаща магнезий/алуминий (единична доза от 20 ml)/Елвитегравир (единична доза от 50 mg)/Ритонавир (единична доза от 100 mg)	Елвитегравир (антиацидна суспензия след ± 2 часа): AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Елвитегравир (едновременно приложение): AUC: ↓ 45% C_{min}: ↓ 41% C_{max}: ↓ 47% Плазмените концентрации на елвитегравир са по-ниски при прием на антиацидни средства, поради локалното образуване на комплекси в стомашно-чревния тракт, а не поради промени в стомашното pH.	Препоръчва се интервал от поне 4 часа между приема на Stribild и приложението на антиациди, лекарствени продукти или перорални хранителни добавки, съдържащи поливалентни катиони. За информация относно други намаляващи киселинността средства (напр. H₂-рецепторни антагонисти и инхибитори на протонната помпа) вижте Проучвания, проведени с други лекарствени продукти.
Хранителни добавки с калций или желязо (включително мултивитаминови) Други катион-съдържащи антиацидни средства Катион-съдържащи лаксативи Сукралфат Буферирани лекарствени продукти	Взаимодействието не е проучвано с никоя от съставките на Stribild. Очаква се плазмените концентрации на елвитегравир да са по-ниски при прием на антиацидни средства, лекарствени продукти или перорални хранителни добавки, съдържащи поливалентни катиони, поради локалното образуване на комплекси в стомашно-чревния тракт, а не поради промени в стомашното pH.	
ПЕРОРАЛНИ ЛЕКАРСТВА ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ДИАБЕТ		
Метформин	Взаимодействието не е проучвано с никоя от съставките на Stribild. Кобицистат инхибира обратимо MATE1 и е възможно концентрациите на метформин да се повишат при едновременно приложение със Stribild.	Препоръчва се внимателно проследяване и адаптиране на дозата на метформин при пациенти, които приемат Stribild.

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна процентна промяна на AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Препоръки относно едновременното приложение със Stribild
НАРКОТИЧНИ АНАЛГЕТИЦИ		
Метадон/Елвитегравир/ Кобицистат	Метадон: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Кобицистат: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Елвитегравир: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔	Не се налага адаптиране на дозата на метадон.
Метадон/Тенофовир дизопроксил	Метадон: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Тенофовир: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔	
Бупренорфин/Налоксон/ Елвитегравир/Кобицистат	Бупренорфин: AUC: ↑ 35% C_{min}: ↑ 66% C_{max}: ↔ Налоксон: AUC: ↓ 28% C_{max}: ↓ 28% Кобицистат: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Елвитегравир: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔	Не се налага адаптиране на дозата на бупренорфин/налуксон.

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна процентна промяна на AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Препоръки относно едновременното приложение със Stribild
ПЕРОРАЛНИ КОНТРАЦЕПТИВИ		
Дроспиренон/етинилестрадиол (3 mg/0,02 mg единична доза)/кобицистат (150 mg веднъж дневно)	Взаимодействието не е проучвано със Stribild. Очаквано Дроспиренон: AUC: ↑	Плазмените концентрации на дроспиренон може да се повишат при едновременно приложение с продукти, съдържащи кобицистат. Препоръчва се клинично наблюдение поради риск от хиперкалиемия.
Норгестимат (0,180/0,215 mg веднъж дневно)/Етинилестрадиол (0,025 mg веднъж дневно)/Елвитегравир (150 mg веднъж дневно)/Кобицистат (150 mg веднъж дневно) ⁴	Норгестимат: AUC: ↑ 126% C _{min} : ↑ 167% C _{max} : ↑ 108% Етинилестрадиол: AUC: ↓ 25% C _{min} : ↓ 44% C _{max} : ↔ Елвитегравир: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Необходимо е повишено внимание при едновременното приложение на Stribild и хормонални контрацептиви. Хормоналният контрацептив трябва да съдържа поне 30 µg етинилестрадиол и да съдържа дроспиренон или норгестимат като прогестоген, или пациентките трябва да използват алтернативен надежден метод за контрацепция (вж. точки 4.4 и 4.6). Дългосрочните ефекти на значително повишена експозиция на прогестоген не са известни.
АНТИАРИТМИЧНИ СРЕДСТВА		
Дигоксин (единична доза от 0,5 mg)/Кобицистат (многократни дози от 150 mg)	Дигоксин: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 41%	Препоръчва се нивата на дигоксина да се следят при комбиниране на дигоксин със Stribild.
Дизопирамид Флекаинид Системен лидокаин Мексилетин Пропафенон	Взаимодействието не е проучвано с никоя от съставките на Stribild. Възможно е концентрациите на тези антиаритмични лекарства да се повишат при едновременно приложение с кобицистат.	Препоръчва се повишено внимание и клинично проследяване при едновременното приложение със Stribild.
АНТИХИПЕРТЕНЗИВНИ СРЕДСТВА		
Метопролол Тимолол	Взаимодействието не е проучвано с никоя от съставките на Stribild. Възможно е концентрациите на бета-блокери да се повишат при едновременно приложение с кобицистат.	Препоръчва се клинично проследяване и може да се наложи понижаване на дозата, когато тези средства се прилагат едновременно със Stribild.
Амлодипин Дилтиазем Фелодипин Никардипин Нифедипин Верапамил	Взаимодействието не е проучвано с никоя от съставките на Stribild. Възможно е концентрациите на блокери на калциевите канали да се повишат при едновременно приложение с кобицистат.	Препоръчва се клинично проследяване на терапевтичните ефекти и нежеланите реакции, когато тези лекарствени продукти се прилагат едновременно със Stribild.

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна процентна промяна на AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Препоръки относно едновременното приложение със Stribild
АНТАГОНИСТИ НА ЕНДОТЕЛИНОВИТЕ РЕЦЕПТОРИ		
Бозентан	Взаимодействието не е проучвано с никоя от съставките на Stribild. Едновременното приложение със Stribild може да доведе до намалена експозиция на елвитегравир и/или кобицистат и до загуба на терапевтичния ефект и развитие на резистентност.	Може да се обмисли прилагането на алтернативни антагонисти на ендотелиновите рецептори.
АНТИКОАГУЛАНТИ		
Дабигатран	Взаимодействието не е проучвано с никоя от съставките на Stribild. Едновременното приложение със Stribild може да увеличи плазмените концентрации на дабигатран с ефекти, подобни на наблюдаваните с други силни инхибитори на P-gr.	Едновременното приложение на Stribild с дабигатран е противопоказано.
Апиксабан Ривароксабан Едоксабан	Взаимодействието не е проучвано с никоя от съставките на Stribild. Едновременното приложение с Stribild може да причини увеличени плазмени концентрации на DOAC, което може да доведе до повишен риск от кървене.	Не се препоръчва едновременното приложение на апиксабан, ривароксабан или едоксабан със Stribild.
Варфарин	Взаимодействието не е проучвано с никоя от съставките на Stribild. Възможно е концентрациите на варфарин да бъдат повлияни при едновременно приложение със Stribild.	Препоръчва се проследяване на международното нормализирано съотношение (INR) при едновременно приложение на Stribild. Проследяването на INR трябва да продължи през първите седмици след прекратяване на лечението със Stribild.
АНТИТРОМБОЦИТНИ СРЕДСТВА		
Клопидогрел	Взаимодействието не е проучвано с никоя от съставките на Stribild. Едновременното приложение на клопидогрел с кобицистат се очаква да понижи плазмените концентрации на активния метаболит на клопидогрел, което може да понижи антитромбоцитната активност на клопидогрел.	Не се препоръчва едновременно приложение на клопидогрел и Stribild.

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна процентна промяна на AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Препоръки относно едновременното приложение със Stribild
Празугрел	Взаимодействието не е проучвано с никоя от съставките на Stribild. Не се очаква Stribild да има клинично значим ефект върху плазмените концентрации на активния метаболит на празугрел.	Не се изисква корекция на дозата на празугрел.
АНТИКОНВУЛСАНТИ		
Карбамазепин (200 mg два пъти дневно)/Елвитегравир (150 mg един път дневно)/Кобицистат (150 mg един път дневно)	Едновременното приложение на карбамазепин, силен индуктор на CYP3A, може значимо да понижи плазмените концентрации на кобицистат и елвитегравир, което може да доведе до загуба на терапевтичния ефект и развитие на резистентност. Карбамазепин: AUC: ↑ 43% C_{min}: ↑ 51% C_{max}: ↑ 40% Елвитегравир: AUC: ↓ 69% C_{min}: ↓ 97% C_{max}: ↓ 45% Кобицистат: AUC: ↓ 84% C_{min}: ↓ 90% C_{max}: ↓ 72% Карбамазепин-10,11-епоксид: AUC: ↓ 35% C_{min}: ↓ 41% C_{max}: ↓ 27%	Едновременното приложение на Stribild с карбамазепин, фенобарбитал или фенитоин е противопоказано (вж. точка 4.3).
ИНХАЛАТОРНИ БЕТА-АГОНИСТИ		
Салметерол	Взаимодействието не е проучвано с никоя от съставките на Stribild. Едновременното приложение със Stribild може да доведе до повишени плазмени концентрации на салметерол, което е свързано с опасност от сериозни и/или животозастрашаващи реакции.	Не се препоръчва едновременното приложение на салметерол и Stribild.

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна процентна промяна на AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Препоръки относно едновременното приложение със Stribild
ИНХИБИТОРИ НА HMG CO-A РЕДУКТАЗАТА		
Розувастатин (единична доза от 10 mg)/Елвитегравир (единична доза от 150 mg)/Кобицистат (единична доза от 150 mg)	Елвитегравир: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Розувастатин: AUC: ↑ 38% C _{min} : N/A C _{max} : ↑ 89%	Концентрациите на розувастатин се повишават временно при приложение с елвитегравир и кобицистат. Не е необходимо адаптиране на дозата при прилагане на розувастатин в комбинация със Stribild.
Аторвастатин (10 mg единична доза)/елвитегравир (150 mg веднъж дневно)/кобицистат (150 mg веднъж дневно)/емтрицитабин (200 mg веднъж дневно)/тенофовир алафенамид (10 mg веднъж дневно)	Аторвастатин: AUC: ↑160% C _{min} : NC C _{max} : ↑132% Елвитегравир: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Концентрациите на аторвастатин се повишават при едновременно приложение с елвитегравир и кобицистат. При едновременно приложение със Stribild започнете с възможно най-ниската доза на аторвастатин с внимателно наблюдение.
Питавастатин	Взаимодействието не е проучвано с никоя от съставките на Stribild. Възможно е концентрациите на питавастатин да се повишат при приложение с елвитегравир и кобицистат.	Необходимо е повишено внимание при едновременното приложение на Stribild и питавастатин.
Правастатин Флувастатин	Взаимодействието не е проучвано с никоя от съставките на Stribild. Очаква се концентрациите на тези инхибитори на HMG Co-A редуктазата да се повишат временно при приложение с елвитегравир и кобицистат.	Не е необходимо адаптиране на дозата при прилагане в комбинация със Stribild.
Ловастатин Симвастатин	Взаимодействието не е проучвано с никоя от съставките на Stribild.	Едновременното приложение на Stribild с ловастатин и симвастатин е противопоказано (вж. точка 4.3).

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна процентна промяна на AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Препоръки относно едновременното приложение със Stribild
ИНХИБИТОРИ НА ФОСФОДИЕСТЕРАЗА ТИП 5 (PDE-5)		
Силденафил Тадалафил Варденафил	Взаимодействието не е проучвано с никоя от съставките на Stribild. Инхибиторите на PDE-5 се метаболизират основно чрез CYP3A. Едновременното приложение със Stribild може да доведе до повишени плазмени концентрации на силденафил и тадалафил, което може да доведе до свързани с инхибиторите на PDE-5 нежелани реакции.	Едновременното приложение на Stribild и силденафил за лечение на белодробна артериална хипертония е противопоказано. Необходимо е повишено внимание, включително обмисляне намаляване на дозата при едновременно приложение на Stribild с тадалафил за лечение на белодробна артериална хипертония. За лечение на еректилна дисфункция се препоръчва единична доза силденафил не по-голяма от 25 mg за 48 часа, единична доза варденафил не по-голяма от 2,5 mg за 72 часа или единична доза тадалафил не по-голяма от 10 mg за 72 часа при едновременно приложение на Stribild.
АНТИДЕПРЕСАНТИ		
Есциталопрам Тразодон	Взаимодействието не е проучвано с никоя от съставките на Stribild. Възможно е концентрациите на тразодон да се повишат при едновременно приложение с кобицистат.	Препоръчва се внимателно титриране на дозата на антидепресанта и проследяване на отговора на лечението с него.
ИМУНОСУПРЕСОРИ		
Циклоспорин Сиролимус Такролимус	Взаимодействието не е проучвано с никоя от съставките на Stribild. Възможно е концентрациите на тези имunosупресори да се повишат при приложение с кобицистат.	Препоръчва се терапевтично проследяване при едновременно приложение със Stribild.
СЕДАТИВНИ/СЪНОТВОРНИ СРЕДСТВА		
Буспирон Клоразепат Диазепам Естазолам Флуразепам Перорално прилаган мидазолам Триазолам Золпидем	Взаимодействието не е проучвано с никоя от съставките на Stribild. Мидазолам и триазолам се метаболизират основно чрез CYP3A. Едновременното приложение със Stribild може да доведе до повишени плазмени концентрации на тези лекарства, което е свързано с потенциално сериозни и/или животозастрашаващи реакции.	Едновременното приложение на Stribild и перорално прилаган мидазолам и триазолам е противопоказано (вж. точка 4.3). За други седативни/сънотворни средства може да се наложи намаляване на дозата и се препоръчва проследяване на концентрациите.

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна процентна промяна на AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Препоръки относно едновременното приложение със Stribild
АНТИПОДАГРОЗНИ СРЕДСТВА		
Колхицин	Взаимодействието не е проучвано с никоя от съставките на Stribild. Едновременното приложение със Stribild може да доведе до повишени плазмени концентрации на това лекарство.	Може да се наложи намаляване на дозата на колхицин. Stribild не трябва да се прилага едновременно с колхицин при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане.

N/A = неприложимо

NC = не е изчислено

DOAC = директен перорален антикоагулант

¹ При налични данни от проучвания за лекарствени взаимодействия.

² Проведени са проучвания с потенциран с ритонавир елвитегравир.

³ Това са лекарства в рамките на класа, за които могат да се прогнозира сходни взаимодействия.

⁴ Проведено е проучване с използване на Stribild.

⁵ Преобладаващият циркулиращ метаболит на софосбувир.

⁶ Проведено е проучване с допълнителни 100 mg воксилапревир за постигане на експозициите на воксилапревир, които са очаквани при пациенти, инфектирани с HCV.

⁷ Проведено е проучване с емтрицитабин/тенофовир дизопроксил + дарунавир (800 mg) + ритонавир (100 mg).

⁸ Проведено е проучване с комбинирана таблетка с фиксирана доза елвитегравир/кобицистат/емтрицитабин/тенофовир алафенамид.

Проучвания, проведени с други лекарствени продукти

На базата на проучвания за лекарствени взаимодействия, проведени с отделните съставки на Stribild, не са наблюдавани клинично значими лекарствени взаимодействия, нито се очакват такива между съставките на Stribild и следните лекарствени продукти: ентекавир, фамцикловир, фамотицин, омепразол, рибавирин и сертралин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция при мъже и жени

Употребата на Stribild трябва да се съпровожда от използване на ефективна контрацепция (вж. точка 4.5).

Бременност

Липсват или има ограничени данни (за изхода на по-малко от 300 случая на бременност) от употребата на Stribild при бременни жени. Обаче голям обем данни за бременни жени (повече от 1 000 случая на завършила бременност) не показват малформации или фетална/неонатална токсичност, свързана с емтрицитабин и тенофовир дизопроксил.

Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Установено е, че лечението с кобицистат и елвитегравир по време на втория и третия триместър на бременността води до по-ниска експозиция на елвитегравир (вж. точка 5.2). Нивата на кобицистат намаляват и е възможно да не бъде достигната достатъчна степен на потенциране. Значително понижаването на експозицията на елвитегравир може да доведе до вирусологичен неуспех и повишен риск от предаване на HIV инфекцията от майката на детето. Затова лечението със Stribild не трябва да се започва по време на бременност, а жени, забременели по време на лечението със Stribild, трябва да преминат на алтернативна схема на лечение (вж. точка 4.4).

Кърмене

Не е известно дали елвитегравир или кобицистат се екскретират в кърмата. Установено е, че емтрицитабин и тенофовир се екскретират в кърмата. Проучванията при животни показват, че елвитегравир, кобицистат и тенофовир се екскретират в кърмата. Има недостатъчна информация за ефектите на елвитегравир, кобицистат, емтрицитабин и тенофовир дизопроксил при новородени/кърмачета. Затова Stribild не трябва да се използва в периода на кърмене.

За да се избегне предаване на HIV на кърмачето, се препоръчва жени, инфектирани с HIV, да не кърмят.

Фертилитет

Липсват данни от проучвания при хора за ефекта на Stribild върху фертилитета. Проучванията при животни не показват вредни ефекти на елвитегравир, кобицистат, емтрицитабин или тенофовир дизопроксил върху фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Stribild не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това пациентите трябва да бъдат информирани, че има съобщения за замаяност, умора и инсомния по време на лечението със Stribild.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции, считани за възможно или вероятно свързани със Stribild в клинични проучвания в продължение на 144 седмици при нелекувани възрастни пациенти, са гадене (16%) и диария (12%).

Най-често съобщаваната нежелана реакция към Stribild в клинични проучвания в продължение на 48 седмици при възрастни пациенти с вирусна супресия са гадене (3% до 5%) и умора (6%).

При пациенти, получаващи тенофовир дизопроксил, има съобщения за редки случаи на бъбречно увреждане, бъбречна недостатъчност и нечести случаи на проксимална бъбречна тубулопатия (вкл. синдром на Fanconi), водещи понякога до костни аномалии (нечесто допринасящи за фрактури). Препоръчва се следене на бъбречната функция при пациенти, получаващи Stribild (вж. точка 4.4).

Прекратяването на лечението със Stribild при пациенти, коинфектирани с HIV и HBV, може да е свързано с тежко обостряне на хепатита (вж. точка 4.4).

Таблично обобщение на нежеланите реакции

По-долу в Таблица 2 са изброени нежеланите реакции към Stribild от клинични проучвания фаза 3 GS-US-236-0102 и GS-US-236-0103 и нежеланите реакции при лечение с емтрицитабин и тенофовир дизопроксил от клинични проучвания и постмаркетинговия опит, когато са използвани заедно с други антиретровирусни средства, подредени по системно-органи класове и най-висока наблюдавана честота. При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Честотите им се определят като много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$) или редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$).

Таблица 2: Таблично обобщение на нежеланите реакции към Stribild, базирано на опита от клинични проучвания фаза 3 GS-US-236-0102 и GS-US-236-0103 и допълнителни нежелани реакции при лечение с емтрицитабин и тенофовир дизопроксил от клинични проучвания и постмаркетинговия опит, когато са били използвани с други антиретровирусни средства

Честота	Нежелани реакции
<i>Нарушения на кръвта и лимфната система:</i>	
Чести:	неутропения ¹
Нечести:	анемия ^{1,2}
<i>Нарушения на имунната система:</i>	
Чести:	алергична реакция ¹
<i>Нарушения на метаболизма и храненето:</i>	
Много чести:	хипофосфатемия ^{1,3}
Чести:	хипергликемия ¹ , хипертриглицеридемия ¹ , намален апетит
Нечести:	хипокалиемия ^{1,3}
Редки:	лактатна ацидоза ¹
<i>Психични нарушения:</i>	
Чести:	безсъние, патологични сънища
Нечести:	суицидна идеация и опит за самоубийство (при пациенти с анамнеза за депресия или психично заболяване), депресия
<i>Нарушения на нервната система:</i>	
Много чести:	главоболие, замаяност
<i>Стомашно-чревни нарушения:</i>	
Много чести:	диария, повръщане, гадене
Чести:	повишено ниво на амилазата, вкл. повишено ниво на панкреатичната амилаза ¹ , повишено ниво на серумната липаза ¹ , абдоминална болка, диспепсия, запек, раздуване на корема ¹ , флатуленция
Нечести:	панкреатит ¹
<i>Хепатобилиарни нарушения:</i>	
Чести:	повишени нива на трансаминазите ¹ , хипербилирубинемия ¹
Редки:	чернодробна стеатоза ¹ , хепатит ¹
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан:</i>	
Много чести:	обрив
Чести:	везикулобулозен обрив ¹ , пустулозен обрив ¹ , макулопапулозен обрив ¹ , сърбеж ¹ , уртикария ¹ , промяна на цвета на кожата (повишена пигментация) ^{1,2}
Нечести:	ангиоедем ¹
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:</i>	
Много чести:	повишено ниво на креатин-киназата ¹
Чести:	намалена костна минерална плътност
Нечести:	рабдомиолиза ^{1,3} , мускулна слабост ^{1,3}
Редки:	остеомалация (проявяваща се с болки в костите и нечесто допринасяща за фрактури) ^{1,3,5} , миопатия ^{1,3}
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:</i>	
Чести:	повишение на креатинина в кръвта ⁴
Нечести:	бъбречна недостатъчност ⁴ , проксимална бъбречна тубулопатия, вкл. придобит синдром на Fanconi ⁴ , протеинурия
Редки:	остра тубулна некроза ¹ , нефрит (вкл. остър интерстициален нефрит) ^{1,5} , нефрогенен безвкусен диабет ¹
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:</i>	
Много чести:	астения ¹
Чести:	болка ¹ , умора

¹ Тази нежелана реакция не е наблюдавана при клиничните проучвания фаза 3 на Stribild, а е открита при клинични проучвания или постмаркетинговия опит за емтрицитабин или тенофовир дизопроксил, когато са използвани заедно с други антиретровирусни средства.

² При прилагане на емтрицитабин при педиатрични пациенти анемията е честа, а промяната на цвета на кожата (повишена пигментация) - много честа.

³ Тази нежелана реакция може да се прояви като следствие от проксимална бъбречна тубулопатия. Приема се, че не е причинно свързана с тенофовир дизопроксил при липса на това състояние.

⁴ За повече подробности вижте точка 4.8, Описание на избрани нежелани реакции.

⁵ Тази нежелана реакция е открита в периода на постмаркетингово наблюдение за емтрицитабин или тенофовир дизопроксил, но не е наблюдавана в рандомизирани контролирани клинични проучвания при възрастни или в

клинични проучвания при деца с HIV на емтрицитабин или в рандомизирани контролирани клинични проучвания, или при програмата за разширен достъп до тенофовир дизопроксил. Категорията по честота е оценена от статистическо изчисление, базирано на общия брой пациенти, получаващи емтрицитабин в рандомизирани контролирани клинични проучвания (n=1 563) или тенофовир дизопроксил в рандомизирани контролирани клинични проучвания и програмата за разширен достъп (n=7 319).

Описание на избрани нежелани реакции

Бъбречно увреждане

Проксималната бъбречна тубулопатия, обикновено изчезва или се подобрява след прекратяване на терапията с тенофовир дизопроксил. Въпреки това, при някои пациенти намаляването на креатининовия клирънс не изчезва напълно, въпреки прекратяването на терапията с тенофовир дизопроксил. Пациентите с риск от бъбречно увреждане (като пациенти с рискови фактори по отношение на бъбреците на изходно ниво, напреднало HIV заболяване или пациенти, получаващи едновременно нефротоксични лекарства) са с повишен риск да не получат пълно възстановяване на бъбречната функция, въпреки прекратяването на терапията с тенофовир дизопроксил (вж. точка 4.4).

При клиничните проучвания на Stribild за време от 144 седмици 13 (1,9%) участници в групата на лечение със Stribild (n=701) и 8 (2,3%) участници в групата на лечение с ATV/r+FTC/тенофовир дизопроксил (n=355) са прекратили приема на проучваното лекарство поради нежелана бъбречна реакция. От тези прекратявания 7 в групата на лечение със Stribild и 1 в групата на лечение с ATV/r+FTC/тенофовир дизопроксил са станали през първите 48 седмици. Типовете нежелани бъбречни реакции, наблюдавани при Stribild, са съответствали на предишен опит с тенофовир дизопроксил. При четирима (0,6%) от участниците, получаващи Stribild, има лабораторни находки, съответстващи на проксимална тубулопатия, които са довели до прекратяване на приема на Stribild по време на първите 48 седмици. Не се съобщава за допълнителни случаи на проксимална бъбречна тубуларна дисфункция от седмица 48 до седмица 144. Двама от четиримата участници имат бъбречно увреждане (т.е. изчислен креатининов клирънс под 70 ml/min) на изходно ниво. Лабораторните находки при тези 4 участници с данни за проксимална тубулопатия са се подобрили без клинични последици след прекратяване приема на Stribild, но не отзвучават напълно при всички участници. При трима (0,8%) от участниците, които са получавали ATV/r+FTC/тенофовир дизопроксил, има лабораторни находки, съответстващи на проксимална бъбречна тубуларна дисфункция, водещи до прекратяване на ATV/r+FTC/тенофовир дизопроксил след седмица 96 (вж. точка 4.4).

Установено е, че съставката кобицистат на Stribild понижава изчисления креатининов клирънс в резултат на инхибиране на тубулната секреция на креатинина, без да повлиява гломерулната функция. При проучвания GS-US-236-0102 и GS-US-236-0103 настъпва понижаване на нивата на изчисления креатининов клирънс рано в хода на лечението със Stribild, след което те се стабилизират. Средната промяна на изчислената скорост на гломерулна филтрация (eGFR - *estimated glomerular filtration rate*) по метода на Cockcroft-Gault след 144 седмици лечение е $-14,0 \pm 16,6$ ml/min за Stribild, $-1,9 \pm 17,9$ ml/min за EFV/FTC/тенофовир дизопроксил и $-9,8 \pm 19,4$ ml/min за ATV/r+FTC/тенофовир дизопроксил.

Лактатна ацидоза

Получени са съобщения за случаи на лактатна ацидоза при употребата на тенофовир дизопроксил самостоятелно или в комбинация с други антиретровирусни средства. При пациентите с предразполагащи фактори, като пациентите с декомпенсирано чернодробно заболяване, или при пациенти със съпътстващо прилагани лекарства, за които е известно, че индуцират лактатна ацидоза, има повишен риск за получаване на тежка лактатна ацидоза, включително с летален изход, по време на лечение с тенофовир дизопроксил.

Метаболитни параметри

По време на антиретровирусна терапия може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта (вж. точка 4.4).

Синдром на имунна реактивация

При инфектирани с HIV пациенти с тежка имунна недостатъчност при започване на КАРТ може да се развие възпалителна реакция от асимптоматични или резидуални опортюнистични инфекции. Има съобщения и за поява на автоимунни нарушения (като болест на Graves' и автоимунен хепатит); времето до началото им, обаче, варира значително и тези събития могат да настъпят много месеци след започване на лечението (вж. точка 4.4).

Остеонекроза

Съобщавани са случаи на остеонекроза, особено при пациенти с общоизвестни рискови фактори, напреднало HIV заболяване или продължителна експозиция на КАРТ. Честотата им не е известна (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Проучвания със Stribild

Безопасността на Stribild при 50 инфектирани с HIV-1 и нелекувани педиатрични пациенти на възраст 12 до < 18 години е оценена до 48 седмици в открито клинично проучване (GS-US-236-0112, вж. точка 5.1). В това проучване профилът на безопасност на Stribild е сходен с този при възрастни (вж. точка 4.8, *Таблично обобщение на нежеланите реакции*). Сред 50-те педиатрични пациенти, получаващи Stribild, средната КМП се увеличава + 0,68% в сравнение с изходното ниво до седмица 48, за лумбалния отдел на гръбначния стълб и + 0,77% за цялото тяло, без да е включена главата. Средните промени от изходното ниво в Z-стойностите на КМП през седмица 48 (коригирани според височината и възрастта) са -0,09 за лумбалния отдел на гръбначния стълб и -0,12 за цялото тяло, без да е включена главата.

Проучвания с емтрицитабин

Оценката на нежеланите реакции, свързани с емтрицитабин, се основава на опита от три педиатрични проучвания (n = 169), при които нелекуваните (n = 123) и лекуваните (n = 46) инфектирани с HIV педиатрични пациенти на възраст от 4 месеца до 18 години са лекувани с емтрицитабин в комбинация с други антиретровирусни средства. В допълнение към нежеланите реакции, съобщени при възрастни, анемия (9,5%) и промяна в цвета на кожата (31,8%) се появяват по-често при клинични проучвания при педиатричните пациенти, отколкото при възрастните (вж. точка 4.8 *Таблично обобщение на нежеланите реакции*).

Проучвания с тенофовир дизопроксил

Оценката на нежеланите реакции, свързани с тенофовир дизопроксил, се основава на две рандомизирани проучвания (проучвания GS-US-104-0321 и GS-US-104-0352) при 184, инфектирани с HIV-1 педиатрични пациенти (на възраст 2 до < 18 години), които получават лечение с тенофовир дизопроксил (n = 93) или с плацебо/активен компаратор (n = 91) в комбинация с други антиретровирусни средства в продължение на 48 седмици (вж. точка 5.1). Нежеланите реакции, наблюдавани при педиатрични пациенти, лекувани с тенофовир дизопроксил, са в съответствие с тези, наблюдавани при клинични проучвания на тенофовир дизопроксил при възрастни (вж. точка 4.8 *Таблично обобщение на нежеланите реакции* и 5.1).

При педиатрични пациенти се съобщава за намаляване на КМП. При юноши, инфектирани с HIV-1 (на възраст 12 до <18 години), Z-стойностите на КМП, наблюдавани при участници, получавали тенофовир дизопроксил, са по-ниски от тези, наблюдавани при участниците, получавали плацебо. При деца, инфектирани с HIV-1 (на възраст от 2 до 15 години), Z-стойностите на КМП, наблюдавани при участниците, които са преминали на тенофовир дизопроксил, са по-ниски от наблюдаваните при участниците, които са останали на схемата, съдържаща ставудин или зидовудин (вж. точка 4.4 и 5.1).

В проучване GS-US-104-0352, 89 деца на средна възраст 7 години (между 2 и 15 години) са изложени на тенофовир дизопроксил с медиана на времето 331 седмици. Осем от 89 пациенти (9,0%) са преустановили терапията с изпитваното лекарство поради нежелани събития, свързани с бъбреците. Петима участници (5,6%) са имали лабораторни находки, клинично съответстващи на проксимална бъбречна тубулопатия, 4-ма от които са прекратили терапията с

тенофовир дизопроксил. Седмина пациенти са имали изчислена скорост на гломерулна филтрация (GFR) между 70 и 90 ml/min/1,73 m². Сред тях 3-ма пациенти са имали клинично значим спад в GFR по време на лечението, което се е подобрило след преустановяване на лечението с тенофовир дизопроксил.

Липсват достатъчно данни за безопасността при деца под 12-годишна възраст. Stribild не се препоръчва за тази популация (вж. точка 4.2).

Други специални популации

Пациенти с бъбречно увреждане

Тъй като тенофовир дизопроксил може да предизвика нефротоксичност, се препоръчва внимателно следене на бъбречната функция при всеки възрастен с бъбречно увреждане, лекуван със Stribild (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.2). Употребата на Stribild не се препоръчва при педиатрични пациенти с бъбречно увреждане (вж. точки 4.2 и 4.4).

Обостряне на хепатита след прекратяване на лечението

При инфектирани с HIV и коинфектирани с HBV пациенти има клинични и лабораторни данни за хепатит след прекратяване на лечението (вж. точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

В случаи на предозиране състоянието на пациентите трябва да се следи за признаци на интоксикация (вж. точка 4.8) и ако се налага да се проведе стандартно поддържащо лечение.

В случаи на предозиране на Stribild няма специфичен антидот. Тъй като елвитегравир и кобицистат се свързват във висока степен с плазмените протеини е малко вероятно елвитегравир и кобицистат да могат значимо да се отстранят чрез хемодиализа или перитонеална диализа. До 30% от дозата на емтрицитабин и около 10% от дозата на тенофовир може да се отстранят чрез хемодиализа. Не е известно дали емтрицитабин или тенофовир може да се отстранят чрез перитонеална диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антивирусни средства за системно приложение; антивирусни средства за лечение на HIV инфекции, комбинации. АТС код: J05AR09

Механизъм на действие и фармакодинамични ефекти

Елвитегравир представлява инхибитор на трансфера на ДНК вериги от интегразата на HIV-1 (INSTI - *integrase strand transfer inhibitor*). Интегразата представлява кодиран от HIV-1 ензим, който е необходим за вирусната репликация. Инхибирането на интегразата пречи на включването на провирусната ДНК на HIV-1 в геномната ДНК на гостоприемника и блокира формирането на HIV-1 провируса и развитието на вирусната инфекция.

По своя механизъм на действие кобицистат представлява селективен инхибитор на цитохроми Р450 от подсемейството СYP3А. Инхибирането на метаболизма, медиран от СYP3А, от кобицистат повишава системната експозиция на субстратите на СYP3А като елвитегравир, при който бионаличността е ограничена и полуживотът е скъсен поради СYP3А зависим метаболизъм.

Емтрицитабин е нуклеозиден аналог на цитидина. Тенофовир дизопроксил се конвертира *in vivo* до тенофовир – нуклеозиден монофосфатен (нуклеотиден) аналог на аденозин монофосфат. Както емтрицитабин така и тенофовир, имат специфично действие върху човешкия вирус на имунната недостатъчност (HIV-1 и HIV-2) и вируса на хепатит В.

Емтрицитабин и тенофовир се фосфорилират от клетъчните ензими до съответно емтрицитабин трифосфат и тенофовир дифосфат. *In vitro* проучванията показват, че и емтрицитабин, и тенофовир могат да бъдат напълно фосфорилирани, когато се комбинират заедно в клетките. Емтрицитабин трифосфат и тенофовир дифосфат конкурентно инхибират обратната транскриптаза на HIV-1, което води до прекъсване на ДНК-веригата.

И емтрицитабин трифосфат, и тенофовир дифосфат са слаби инхибитори на ДНК-полимеразите при бозайници и липсват доказателства за токсичност върху митохондриите *in vitro* или *in vivo*.

Антивирусна активност *in vitro*

Комбинациите от две лекарства и тройната комбинация на елвитегравир, емтрицитабин и тенофовир показват синергична активност в клетъчна култура. Антивирусната синергичност се запазва за елвитегравир, емтрицитабин и тенофовир, когато са тествани в присъствие на кобицистат. Не се наблюдава антагонизъм в никоя от тези комбинации.

Антивирусната активност на елвитегравир срещу лабораторни и клинични изолати на HIV-1 е оценена в лимфобластоидни клетки, моноцити/макрофаги и лимфоцити от периферна кръв и стойностите за 50% от ефективната концентрация (EC₅₀) са в интервала от 0,02 до 1,7 nM. Елвитегравир показва антивирусна активност в клетъчна култура срещу HIV-1 субтипове А, В, С, D, Е, F, G и О (стойностите за EC₅₀ варират от 0,1 до 1,3 nM) и активност срещу HIV-2 (EC₅₀ от 0,53 nM).

Кобицистат няма доловима анти-HIV активност и нито антагонизира, нито засилва антивирусните ефекти на елвитегравир, емтрицитабин или тенофовир.

Антивирусната активност на емтрицитабин срещу лабораторни и клинични изолати на HIV-1 е оценена в лимфобластоидни клетъчни линии, клетъчната линия MAGI-CCR5 и монопуклеарни клетки от периферна кръв. Стойностите за EC₅₀ на емтрицитабин са в интервала от 0,0013 до 0,64 μM. Емтрицитабин показва антивирусна активност в клетъчна култура срещу HIV-1 субтипове А, В, С, D, Е, F и G (стойностите за EC₅₀ варират от 0,007 до 0,075 μM) и щамово-специфична активност срещу HIV-2 (стойностите за EC₅₀ варират от 0,007 до 1,5 μM).

Антивирусната активност на тенофовир срещу лабораторни и клинични изолати на HIV-1 е оценена в лимфобластоидни клетъчни линии, първични моноцити/макрофаги и лимфоцити от периферна кръв. Стойностите за EC₅₀ за тенофовир са в интервала от 0,04 до 8,5 μM. Тенофовир показва антивирусна активност в клетъчна култура срещу HIV-1 субтипове А, В, С, D, Е, F, G и О (стойностите за EC₅₀ варират от 0,5 до 2,2 μM) и щамово-специфична активност срещу HIV-2 (стойностите за EC₅₀ варират от 1,6 до 5,5 μM).

Резистентност

В клетъчна култура

In vitro и при HIV-1 от някои пациенти се наблюдава резистентност към емтрицитабин или тенофовир, която се дължи на развитие на M184V или M184I заместване в обратната транскриптаза, водещо до резистентност към емтрицитабин, или на K65R заместване в

обратната транскриптаза, водещо до резистентност към тенофовир. В допълнение, заместване на K70E в HIV-1 обратната транскриптаза е клинично избрано от тенофовир дизопроксил и води до слабо намалена чувствителност към абакавир, емтрицитабин, тенофовир и ламивудин.

Резистентните към емтрицитабин вируси с M184V/I заместване имат кръстосана резистентност към ламивудин, но са запазили тяхната чувствителност към диданозин, ставудин, тенофовир и зидовудин. K65R заместване може да се селектира от абакавир, ставудин или диданозин и води до намалена чувствителността към тези средства и към ламивудин, емтрицитабин и тенофовир. Трябва да се избягва прилагането на тенофовир дизопроксил при пациенти с HIV-1, носител на K65R заместване.

При пациенти, HIV-1, който експресира три или повече мутации, свързани с тимидинови аналози (TAMs - *thymidine associated mutations*), включващи или M41L, или L210W мутация на обратната транскриптаза, показва по-слаба чувствителност към тенофовир дизопроксил.

Изолати на HIV-1 с намалена чувствителност към елвитегравир са селектирани в клетъчна култура. Намалената чувствителност към елвитегравир най-често се свързва с T66I, E92Q и Q148R замествания на интегразата. Допълнителните замествания на интегразата, наблюдавани при селекция от клетъчна култура, включват H51Y, F121Y, S147G, S153Y, E157Q и R263K. HIV-1 със селектирани чрез ралтегравир замествания T66A/K, Q148H/K и N155H показва кръстосана резистентност към елвитегравир. Първични мутации за ралтегравир/елвитегравир не повлияват чувствителността към долутегравир *in vitro* като единични мутации, а допълнителното наличие на вторични мутации (с изключение на Q148) също не води до съответни кратни промени в експерименти с място-насочени мутантни форми.

Не може да се демонстрира *in vitro* развитие на резистентност към кобицистат при HIV-1 поради липса на антивирусна активност.

Значителна кръстосана резистентност се наблюдава между повечето резистентни към елвитегравир изолати на HIV-1 и ралтегравир и между резистентни към емтрицитабин изолати и ламивудин. Пациенти с неуспешно лечение със Stribild, които имат HIV-1 със замествания, свързани с резистентност към Stribild, са носители на вирус, който остава чувствителен към всички протеазни инхибитори, ННИОТ и повечето други ННОТ.

При нелекувани пациенти

В един сборен анализ при нелекувани с антиретровирусна терапия пациенти, получаващи Stribild в проучванията фаза 3 GS-US-236-0102 и GS-US-236-0103 до седмица 144, е направено генотипизиране на плазмени изолати на HIV-1 от всички пациенти с потвърден вирусологичен неуспех или които са имали HIV-1 РНК > 400 копия/ml в момента на вирусологичния неуспех, през седмица 48, седмица 96, седмица 144 или към момента на ранно прекратяване на проучваното лекарство. През седмица 144 развитието на едно или повече първични замествания, свързани с резистентност към елвитегравир, емтрицитабин или тенофовир, е наблюдавано при 18 от 42 пациенти с подлежащи на анализ генотипни данни от двойния анализ на изолати от изходно ниво и при неуспешно лечение със Stribild (2,6%, 18/701 пациенти). От 18-те пациенти с развитие на вирусна резистентност, 13 случая са се развили до седмица 48, 3 са се развили между седмица 48 и седмица 96, и 2 са се развили между седмица 96 и седмица 144 от лечението. Възникващите замествания са били M184V/I (n=17) с K65R (n=5) в обратната транскриптаза и E92Q (n=9), N155H (n=5), Q148R (n=3), T66I (n=2) и T97A (n=1) в интегразата. Други замествания в интегразата, които се появяват допълнително при първични замествания с резистентност към INSTI всяка в по един отделен случай са H51Y, L68V, G140C, S153A, E157Q и G163R. повечето пациенти, които са развили замествания с резистентност към елвитегравир, са развили замествания с резистентност както към емтрицитабин, така и към елвитегравир. При фенотипните анализи на изолати от пациенти в популацията за анализ на резистентността, 13 пациенти (31%) са имали HIV-1 изолати с намалена чувствителност към елвитегравир, 17 пациенти (40%) са имали намалена чувствителност към емтрицитабин и 2 пациенти (5%) са имали намалена чувствителност към тенофовир.

В проучването GS-US-236-0103 27 пациенти, лекувани със Stribild, имат HIV-1 с K103N заместване в обратната транскриптаза, свързана с ННИОТ, на изходно ниво и вирусологичен успех (82% през седмица 144), сходен с този на общата популация (78%) и не са развили резистентност към елвитегравир, емтрицитабин или тенофовир в HIV-1.

При пациенти с вирусна супресия

Не е установено развитие на резистентност към Stribild в клинични проучвания при пациенти с вирусна супресия, преминали от схема, съдържаща потенциран с ритонавир протеазен инхибитор (PI+RTV) (проучване GS-US-236-0115), ННИОТ (проучване GS-US-236-0121) или ралтегравир (RAL) (проучване GS-US-236-0123).

Двадесет пациенти от тези проучвания, които са преминали на терапия със Stribild, са имали свързано с ННИОТ K103N заместване в своя, определен в миналото генотип, преди започване на началната антиретровирусна терапия. Осемнадесет от тези 20 пациенти са поддържали вирусната супресия в продължение на 48 седмици. Поради нарушение на протокола, двама пациенти с установени в миналото K103N замествания, са прекратили участието си преждевременно с HIV-1 РНК < 50 копия/ml.

Клиничен опит

Ефикасността на Stribild при инфектирани с HIV-1 нелекувани възрастни пациенти е оценена на база на анализа на данни от две 144-седмични рандомизирани, двойно слепи, с активна контрола проучвания фаза 3 GS-US-236-0102 и GS-US-236-0103 (n=1 408). Ефикасността на Stribild при инфектирани с HIV-1 възрастни пациенти с вирусна супресия е оценена на база на анализа на данни от две 48-седмични рандомизирани, открити проучвания (проучвания GS-US-236-0115 и GS-US-236-0121) и едно еднотрупово открито проучване (проучване GS-US-236-0123) (n=910; 628 получаващи Stribild).

Инфектирани с HIV-1, нелекувани възрастни пациенти

При проучването GS-US-236-0102 възрастните пациенти, инфектирани с HIV-1, нелекувани с антиретровирусна терапия са получавали лечение със Stribild веднъж дневно или с комбинация с фиксирани дози EFV/FTC/тенофовир дизопроксил веднъж дневно. При проучването GS-US-236-0103 възрастните пациенти, инфектирани с HIV-1, нелекувани с антиретровирусна терапия са получавали лечение със Stribild веднъж дневно или с потенциран с ритонавир атазанавир (ATV/r) плюс комбинация с фиксирани дози емтрицитабин (FTC)/тенофовир дизопроксил. И при двете проучвания е оценена степента на вирусологичен отговор и в двете рамена на лечение през седмица 48. Вирусологичният отговор е дефиниран като постигане на неоткриваемо вирусно натоварване (< 50 HIV-1 РНК копия/ml, в моментен анализ).

Изходните характеристики и резултатите от лечението от двете проучвания GS-US-236-0102 и GS-US-236-0103 са представени съответно в Таблицы 3 и 4.

Таблица 3: Демографски и изходни характеристики на възрастни участници, инфектирани с HIV-1, нелекувани с антиретровирусна терапия от проучвания GS-US-236-0102 и GS-US-236-0103

	Проучване GS-US-236-0102		Проучване GS-US-236-0103	
	Stribild n=348	EFV/FTC/ тенофовир дизопроксил n=352	Stribild n=353	ATV/r + FTC/ тенофовир дизопроксил n=355
Демографски характеристики				
Средна възраст, години (интервал)	38,0 (18-67)		38,0 (19-72)	
Пол				
Мъже	89%		90%	
Жени	11%		10%	
Етническа принадлежност				
Бели	63%		74%	
Чернокожи /Афро-американци	28%		17%	
Азиатци	2%		5%	
Други	7%		4%	
Изходни характеристики на заболяването ^a				
Средни изходни стойности на плазмената HIV-1 РНК (интервал) log ₁₀ копия/ml	4,8 (2,6-6,5)		4,8 (1,7-6,6)	
Процент участници с вирусно натоварване > 100 000 копия/ml	33		40	
Среден изходен брой на CD4+ клетките (интервал), x 10 ⁶ клетки/l	386 (3-1 348)		370 (5-1 132)	
Процент участници с брой на CD4+ клетки < 200 клетки/mm ³	13		13	

a И в двете проучвания пациентите са стратифицирани на база изходните стойности на HIV-1 РНК.

Таблица 4: Вирусологични резултати от рандомизираното лечение от проучвания GS-US-236-0102 и GS-US-236-0103 през седмица 48 (в моментен анализ)^а и седмица 144^б

	Седмица 48				Седмица 144			
	Проучване GS-US-236-0102		Проучване GS-US-236-0103		Проучване GS-US-236-0102		Проучване GS-US-236-0103	
	Stribild n=348	EFV/ FTC/ тенофовир дизопрокс ил n=352	Stribild n=353	ATV/r + FTC/ тенофовир дизопро ксил n=355	Stribild n=348	EFV/ FTC/ тенофовир дизопрокс ил n=352	Stribild n=353	ATV/r + FTC/ тенофовир дизопрокс ил n=355
Вирусологичен успех HIV-1 РНК < 50 копия/ml	88%	84%	90%	87%	80%	75%	78%	75%
Разлика в лечението	3,6% (95% CI = -1,6%, 8,8%)		3,0% (95% CI = -1,9%, 7,8%)		4,9% (95% CI = -1,3%, 11,1%)		3,1% (95% CI = -3,2%, 9,4%)	
Вирусологичен неуспех^в	7%	7%	5%	5%	7%	10%	8%	7%
Липса на вирусологични данни във времевия период през седмица 48 или 144								
Прекратен прием на проучваното лекарство поради НЛР или смърт ^г	3%	5%	3%	5%	6%	8%	6%	8%
Прекратен прием на проучваното лекарство по други причини и последни измерени стойности на HIV-1 РНК < 50 копия/ml ^д	2%	3%	2%	3%	5%	7%	8%	9%
Липсващи данни от времевия период, но продължаващ приема на проучваното лекарство	0%	0%	0%	0%	1%	0%	1%	1%

а Времевият период през седмица 48 е между ден 309 и ден 378 (включително).

б Времевият период през седмица 144 е между ден 967 и ден 1 050 (включително).

в Включва участници, които са имали ≥ 50 копия/ml във времевия период през седмица 48 или седмица 144, участници, които рано са прекратили участието си в проучването поради липса или загуба на ефикасност, участници, които са прекратили участието си поради причини, различни от нежелано събитие, смърт или липса, или загуба на ефикасност и са имали виремия ≥ 50 копия/ml при прекратяване на участието.

г Включва пациенти, които са прекратили участието си поради нежелано събитие или смърт във всеки един момент от ден 1 до времевия период, ако това е довело до липса на вирусологични данни по отношение на лечението в дефинирания времеви период.

д Включва участници, които са прекратили участието си по причини, различни от нежелано събитие, смърт, липса или загуба на ефикасност; напр. оттеглено съгласие, загубени в хода на проследяването и др.

Stribild отговаря на критериите за не по-малка ефикасност по отношение на постигане на HIV-1 РНК < 50 копия/ml, когато се сравнява с ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил и когато се сравнява с атазанавир/ритонавир + емтрицитабин/тенофовир дизопроксил.

При проучването GS-US-236-0102 средното повишаване на броя на CD4+ клетките в сравнение с изходния брой през седмица 48 е 239 клетки/mm³ при пациентите на лечение със Stribild и 206 клетки/mm³ при пациентите на лечение с EFV/FTC/тенофовир дизопроксил. През седмица 144, средното повишаване на броя на CD4+ клетките в сравнение с изходния брой е било 321 клетки/mm³ при пациентите на лечение със Stribild и 300 клетки/mm³ при пациентите на лечение с EFV/FTC/тенофовир дизопроксил. При проучването GS-US-236-0103 средното повишаване на броя на CD4+ клетките в сравнение с изходния брой през седмица 48 е 207 клетки/mm³ при пациентите на лечение със Stribild и 211 клетки/mm³ при пациентите на лечение с ATV/r+FTC/тенофовир дизопроксил. През седмица 144, средното повишаване на броя на CD4+ клетките в сравнение с изходния брой е било 280 клетки/mm³ при пациентите на лечение със Stribild и 293 клетки/mm³ при пациентите на лечение с ATV/r+FTC/тенофовир дизопроксил.

Инфектирани с HIV-1 пациенти с вирусна супресия

В проучване GS-US-236-0115 и проучване GS-US-236-0121 пациентите е трябвало да бъдат или на първата, или на втората си антиретровирусна схема, без анамнеза за вирусологичен неуспех, да нямат настояща или минала анамнеза за резистентност към антиретровирусните компоненти на Stribild и да са били супресирани с PI+RTV или ННИОТ в комбинация с FTC/тенофовир дизопроксил (HIV-1 РНК < 50 копия/ml) за най-малко шест месеца преди скрининга.

Пациентите са били рандомизирани в съотношение 2:1 да преминат на терапия със Stribild или да останат на настоящата си антиретровирусна схема (SBR) за 48 седмици. В проучване GS-US-236-0115 нивата на вирусологичен успех са: Stribild 93,8% (272 от 290 пациенти); SBR 87,1% (121 от 139 пациенти). Средното повишаване на броя на CD4+ клетките в сравнение с изходния брой през седмица 48 е 40 клетки/mm³ при пациентите на лечение със Stribild и 32 клетки/mm³ при пациентите на лечение с PI+RTV+FTC/тенофовир дизопроксил. В проучване GS-US-236-0121 нивата на вирусологичен успех са: Stribild 93,4% (271 от 290 пациенти) и SBR 88,1% (126 от 143 пациенти). Средното повишаване на броя на CD4+ клетките в сравнение с изходния брой през седмица 48 е 56 клетки/mm³ при пациентите на лечение със Stribild и 58 клетки/mm³ при пациентите на лечение с ННИОТ+FTC/тенофовир дизопроксил.

В проучване GS-US-236-0123 пациентите е трябвало да са получавали преди това само RAL в комбинация с FTC/тенофовир дизопроксил като първа антиретровирусна схема за най-малко шест месеца. Пациентите е трябвало да са с данни за стабилна супресия за най-малко шест месеца преди включване в проучването, да нямат настояща или минала анамнеза за резистентност към антиретровирусните компоненти на Stribild и да имат HIV-1 РНК < 50 копия/ml на скрининга. Всичките 48 пациенти, които са получили най-малко една доза Stribild, са останали супресирани (HIV-1 РНК < 50 копия/ml) до седмица 48. Средното повишаване на броя на CD4+ клетките в сравнение с изходния брой през седмица 48 е 23 клетки/mm³.

Педиатрична популация

Проучвания със Stribild

Ефикасността и безопасността на Stribild при инфектирани с HIV-1, нелекувани педиатрични пациенти на възраст от 12 до 18 години, се основава на анализа на данни от 48-седмично еднорупово открито проучване GS-US-236-0112 (n = 50). Средната възраст е 15 години (интервал 12–17), 70% мъже, 68% чернокожи, 28% от азиатски произход. На изходното ниво средната стойност на плазмената HIV-1 РНК (интервал) е 4,60 log₁₀ копия/ml, среден брой на CD4+ клетките 399 клетки/mm³ (диапазон 133-734), и среден брой на CD4+ клетките % 20,9%

(диапазон 4,5% - 41,1%). Двадесет процента на изходното ниво имат плазмена HIV-1 РНК > 100 000 копия/ml.

На седмица 48, 44 от 50 (88%) юноши, лекувани със Stribild, достигат HIV-1 РНК < 50 копия/ml и 4 достигат HIV-1 РНК $\geq$ 50 копия/ml; 1 пациент е преустановил приема на изследваното лекарство, а при 1 е установена липса на вирусологични данни на седмица 48. Средният спад на HIV-1 РНК е $-3,16 \log_{10}$ копия/ml, а средното увеличение на броя на CD4+ клетките е 229 клетки/mm³. До седмица 48 не се е развила резистентност към Stribild.

Проучвания с емтрицитабин

При кърмачета и деца на възраст над 4 месеца по-голямата част от пациентите, приемащи емтрицитабин, постигат или поддържат пълна супресия на плазмената HIV-1 РНК до 48 седмици (89% достигат $\leq$ 400 копия/ml и 77% достигат $\leq$ 50 копия/ml).

Проучвания с тенофовир дизопроксил

В проучване GS-US-104-0321 87 инфектирани с HIV-1, лекувани пациенти на възраст 12 до < 18 години, са лекувани с тенофовир дизопроксил (n = 45) или плацебо (n = 42) в комбинация с оптимизиран основен режим (OBR) в продължение на 48 седмици. Поради ограниченията на проучването не е доказана полза от тенофовир дизопроксил спрямо плацебо на базата на плазмените нива на HIV-1 РНК на седмица 24.

При пациенти, лекувани с тенофовир дизопроксил или плацебо, средната Z-стойност на КМП на лумбалния отдел на гръбначния стълб е -1,004 и -0,809, а Z-стойността на КМП на цялото тяло е съответно -0,866 и -0,584, на изходно ниво. Средните промени на седмица 48 (край на двойнослепата фаза) са -0,215 и -0,165 на Z-стойностите на КМП на лумбалния отдел на гръбначния стълб, и -0,254 и -0,179 на Z-стойностите на КМП на цялото тяло за групата на тенофовир дизопроксил и плацебо. Средната скорост на увеличаване на КМП е по-малка при групата с тенофовир дизопроксил в сравнение с плацебо групата. На седмица 48 шест юноши в групата с тенофовир дизопроксил и един юноша в плацебо групата имат значителна загуба на КМП в лумбалния отдел на гръбначния стълб (определена като загуба > 4%). Сред 28 пациенти, получавали 96-седмично лечение с тенофовир дизопроксил, Z-стойностите на КМП намаляват с -0,341 за лумбалния гръбначен стълб и -0,458 за цялото тяло.

При проучване GS-US-104-0352, 97 лекувани пациенти на възраст 2 до < 12 години със стабилна, вирусологична супресия на схеми, съдържащи ставудин или зидовудин, са рандомизирани или на заместване на ставудин или зидовудин с тенофовир дизопроксил (n = 48), или на продължаване на първоначалната схема (n = 49) в продължение на 48 седмици. На седмица 48, 83% от пациентите в групата на лечение с тенофовир дизопроксил и 92% от пациентите в групата на лечение със ставудин или зидовудин, имат концентрации на HIV-1 РНК < 400 копия/ml. Разликата в дела на пациентите, поддържащи < 400 копия/ml на седмица 48, е повлияна главно от по-големия брой преустановявания на лечението в групата на лечение с тенофовир дизопроксил. След изключване на липсващите данни, 91% от пациентите в групата на лечение с тенофовир дизопроксил и 94% от пациентите в групата на лечение със ставудин или зидовудин имат концентрации на HIV-1 РНК < 400 копия/ml на седмица 48.

При педиатричните пациенти има съобщения за намалявания на КМП. При пациентите, лекувани с тенофовир дизопроксил или ставудин или зидовудин, средната Z-стойност на КМП на лумбалния отдел на гръбначния стълб е -1,034 и -0,498, а средната Z-стойност на КМП за цялото тяло е съответно -0,471 и -0,386, на изходното ниво. Средните промени на седмица 48 (край на рандомизираната фаза) са 0,032 и 0,087 на Z-стойността на КМП на лумбалния отдел на гръбначния стълб и -0,184 и -0,027 на Z-стойността на КМП на цялото тяло съответно за групите, лекувани с тенофовир дизопроксил и ставудин или зидовудин. Средната скорост на костно натрупване в лумбалния отдел на гръбначния стълб на седмица 48 е сходна между лекуваната с тенофовир дизопроксил група и групата, лекувана със ставудин или зидовудин. Костното натрупване в цялото тяло е по-малко в групата на лечение с тенофовир дизопроксил в сравнение със групата на лечение със ставудин или зидовудин. При един пациент, лекуван с тенофовир дизопроксил, в сравнение с нито един от лекуваните със

ставудин или зидовудин, се наблюдава значителна (> 4%) загуба на КМП в лумбалния отдел на гръбначния стълб на седмица 48. Z-стойностите на КМП са намалели с -0,012 за лумбалния отдел на гръбначния стълб и с -0,338 на цялото тяло при 64 участници, лекувани с тенофовир дизопроксил за 96 седмици. Z-стойностите на КМП не са коригирани за височина и тегло.

В проучването GS-US-104-0352, 8 от 89 педиатрични пациенти (9,0%) с експозиция на тенофовир дизопроксил са преустановили терапията с изпитваното лекарство поради нежелани събития, свързани с бъбреците. Петима участници (5,6%) са имали лабораторни находки, клинично съответстващи на проксимална бъбречна тубулопатия, 4-ма от които са прекратили терапията с тенофовир дизопроксил (медиана на експозицията на тенофовир дизопроксил 331 седмици).

Безопасността и ефикасността на Stribild при деца под 12-годишна възраст не са установени (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорално приложение на Stribild с храна при участници, инфектирани с HIV-1, се наблюдават пикови плазмени концентрации 4 часа след прилагане на дозата елвитегравир, 3 часа след прилагане на дозата кобицистат, 3 часа след прилагане на дозата емтрицитабин и 2 часа след прилагане на дозата тенофовир след бързо конвертиране на тенофовир дизопроксил. Средните C_{max} , AUC_{tau} и C_{trough} в стационарно състояние (средно $\pm$ SD) след прилагане на многократни дози Stribild при участници, инфектирани с HIV-1, са съответно $1,7 \pm 0,39 \mu\text{g/ml}$, $23 \pm 7,5 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ и $0,45 \pm 0,26 \mu\text{g/ml}$ за елвитегравир, което осигурява коефициент на инхибиране от ~ 10 (съотношение C_{trough} : коригирана за свързването с протеините IC_{95} за дивия тип HIV-1 вирус). Съответните C_{max} , AUC_{tau} и C_{trough} в стационарно състояние (средно $\pm$ SD) са $1,1 \pm 0,40 \mu\text{g/ml}$, $8,3 \pm 3,8 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ и $0,05 \pm 0,13 \mu\text{g/ml}$ за кобицистат, $1,9 \pm 0,5 \mu\text{g/ml}$, $13 \pm 4,5 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ и $0,14 \pm 0,25 \mu\text{g/ml}$ за емтрицитабин и $0,45 \pm 0,16 \mu\text{g/ml}$, $4,4 \pm 2,2 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ и $0,1 \pm 0,08 \mu\text{g/ml}$ за тенофовир.

В сравнение с приема на гладно, приложението на Stribild с лека закуска (~ 373 kcal, 20% мазнини) или с храна с високо съдържание на мазнини (~ 800 kcal, 50% мазнини) води до повишени експозиции на елвитегравир и тенофовир. C_{max} и AUC за елвитегравир се повишават съответно с 22% и 36% при прием с лека закуска, докато при прием с храна с високо съдържание на мазнини те се повишават съответно с 56% и 91%. C_{max} и AUC за тенофовир се повишават съответно с 20% и 25% при прием с лека закуска, докато при прием с храна с високо съдържание на мазнини C_{max} не се повлиява, а AUC се повишава с 25%. Експозициите на кобицистат не се променят при прием на лека закуска и въпреки че при прием с храна с високо съдържание на мазнини има леко намаляване на C_{max} и AUC съответно с 24% и 18%, не се наблюдава разлика в неговия фармакологично усилващ ефект върху елвитегравир. Експозициите на емтрицитабин остават непроменени при прием с лека закуска или с храна с високо съдържание на мазнини.

Разпределение

Елвитегравир се свързва 98-99% с човешките плазмени протеини и свързването не зависи от концентрацията на лекарството в интервала 1 ng/ml до 1 600 ng/ml. Средното съотношение на концентрациите на лекарството в плазмата и в кръвта е 1,37. Кобицистат се свързва 97-98% с човешките плазмени протеини, а средното съотношение на концентрациите на лекарството в плазмата и в кръвта е 2.

След интравенозно приложение обемът на разпределение на емтрицитабин и тенофовир е съответно около 1 400 ml/kg и 800 ml/kg. След перорално приложение на емтрицитабин или тенофовир дизопроксил те се разпределят почти в целия организъм. *In vitro* свързването на емтрицитабин с човешки плазмени протеини е < 4% и е независимо от концентрацията в

интервала 0,02 до 200 µg/ml. При пикова плазмена концентрация, средното съотношение на концентрациите на лекарството в плазмата и в кръвта е ~ 1,0, а средното съотношение на концентрациите на лекарството в семенната течност и в плазмата е ~ 4,0. *In vitro* свързването на тенофовир с плазмени или серумни протеини е съответно по-ниско от 0,7 и 7,2% за концентрация на тенофовир в интервала 0,01 до 25 µg/ml.

Биотрансформация

Елвитегравир подлежи на оксидативен метаболизъм от CYP3A (основен път) и глюкурониране от ензимите UGT1A1/3 (второстепенен път). След перорално приложение на потенциран [¹⁴C]елвитегравир, елвитегравир е преобладаващата форма в плазмата, представляваща ~ 94% от циркулиращата радиоактивност. Метаболити на ароматно или алифатно хидроксилиране, или на глюкурониране се откриват в много ниски нива, показват значително по-ниска анти-HIV активност и не допринасят за общата антивирусна активност на елвитегравир.

Кобицистат се метаболизира чрез окисление, медирано от CYP3A и/или с CYP2D6, и не претърпява глюкурониране. След перорално приложение на [¹⁴C]кобицистат 99% от циркулиращата радиоактивност в плазмата е непроменен кобицистат.

In vitro проучванията показват, че емтрицитабин не е инхибитор на човешките CYP450 ензими. След приложение на [¹⁴C]емтрицитабин пълното възстановяване на дозата емтрицитабин се постига в урината (~ 86%) и фекалиите (~ 14%). Тринадесет процента от дозата се възстановява в урината под формата на три предполагаеми метаболита. Биотрансформацията на емтрицитабин включва окисление на тиоловата група до получаване на 3'-сулфоксид диастереомери (~ 9% от дозата) и конюгиране с глюкуронова киселина до получаване на 2'-О-глюкуронид (~ 4% от дозата). Не са идентифицирани други метаболити.

In vitro проучванията показват, че нито тенофовир дизопроксил, нито тенофовир са субстрати на CYP450 ензимите. Освен това, при концентрации значително по-високи (приблизително 300 пъти) от наблюдаваните *in vivo* тенофовир не инхибира *in vitro* лекарствения метаболизъм, медиран от някоя от основните човешки изоформи на CYP450, участващи в биотрансформацията на лекарства (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1 или CYP1A1/2). Тенофовир дизопроксил няма ефект върху никоя от изоформите на CYP450, с изключение на CYP1A1/2, където се наблюдава малко (6%), но статистически значимо намаляване на метаболизма на субстрати на CYP1A1/2.

Елиминиране

След перорално приложение на [¹⁴C]елвитегравир/ритонавир 94,8% от дозата се възстановява във фекалиите, което отговаря на хепатобилиарно елиминиране на елвитегравир; 6,7% от приложената доза се възстановява в урината. Медианата на терминалния плазмен полуживот на елвитегравир след прилагане на Stribild е приблизително 12,9 часа.

След перорално приложение на [¹⁴C]кобицистат 86% и 8,2% от дозата се възстановява съответно във фекалиите и урината. Медианата на терминалния плазмен полуживот на кобицистат след прилагане на Stribild е приблизително 3,5 часа и свързаната с това експозиция на кобицистат дава C_{trough} за елвитегравир приблизително 10 пъти над коригираната за свързването с протеините IC₉₅ за дивия тип HIV-1 вирус.

Емтрицитабин се екскретира основно от бъбреците, като цялата приложена доза се възстановява в урината (приблизително 86%) и фекалиите (приблизително 14%). Тринадесет процента от общата доза емтрицитабин се възстановява в урината като три метаболита. Системният клирънс на емтрицитабин е средно 307 ml/min. След перорално приложение елиминационният полуживот на емтрицитабин е приблизително 10 часа.

Тенофовир се екскретира предимно от бъбреците чрез филтрация и активен тубулен транспорт (човешки транспортер на органични аниони 1 [hOAT1 - *human organic anion transporter 1*]),

като около 70-80% от приложената интравенозна доза се екскретира непроменена с урината. Привидният клирънс на тенофовир е средно около 307 ml/min. Бъбречният клирънс се оценява на около 210 ml/min, което надвишава скоростта на гломерулна филтрация. Това показва, че активната тубулна секреция е важна част от елиминирането на тенофовир. След перорално приложение елиминационният полуживот на тенофовир е приблизително 12 до 18 часа.

Старческа възраст

Фармакокинетиката на елвитегравир, кобицистат, емтрицитабин и тенофовир не е оценена при пациенти в старческа възраст (над 65 години).

Пол

Не са установени клинично значими разлики във фармакокинетиката, свързани с пола, за потенцирания с кобицистат елвитегравир, емтрицитабин и тенофовир дизопроксил.

Етническа принадлежност

Не са установени клинично значими разлики във фармакокинетиката, свързани с етническата принадлежност, за потенцирания с кобицистат елвитегравир, емтрицитабин и тенофовир дизопроксил.

Педиатрична популация

Експозициите на елвитегравир и тенофовир при педиатрични пациенти на възраст 12 до < 18 години, които са получавали Stribild в проучване GS-US-236-0112, са повишени съответно с 30% и 37% в сравнение с предишни контроли за възрастни. Експозициите на тенофовир са в диапазона на тези, наблюдавани при схеми, съдържащи тенофовир дизопроксил, с потенциран протеазен инхибитор. Експозициите на кобицистат и емтрицитабин при педиатрични пациенти на възраст 12 до < 18 години са подобни на експозициите, постигнати при възрастни. Фармакокинетиката на елветрегравир или кобицистат не е напълно установена при педиатрични пациенти на възраст < 12 години.

Бъбречно увреждане

Проучване на фармакокинетиката на потенциран с кобицистат елвитегравир е проведено при участници, неинфектирани с HIV-1, с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс под 30 ml/min). Не са наблюдавани клинично значими разлики във фармакокинетиката на елвитегравир или кобицистат между участниците с тежко бъбречно увреждане и здравите участници. Не се налага адаптиране на дозата на елвитегравир или кобицистат при участници с бъбречно увреждане. Фармакокинетиката на емтрицитабин и тенофовир е променена при пациенти с бъбречно увреждане. При участници с креатининов клирънс под 50 ml/min или с терминална бъбречна недостатъчност, което налага диализа, C_{max} и AUC за емтрицитабин и тенофовир са повишени (вж. точка 4.4).

Чернодробно увреждане

И елвитегравир, и кобицистат се метаболизират и елиминират основно от черния дроб. Проучване на фармакокинетиката на потенциран с кобицистат елвитегравир е проведено при участници, неинфектирани с HIV-1, с умерено чернодробно увреждане. Не са наблюдавани клинично значими разлики във фармакокинетиката на елвитегравир или кобицистат между участниците с умерено увреждане и здравите участници. Не се налага адаптиране на дозата на елвитегравир или кобицистат при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане. Ефектите на тежкото чернодробно увреждане върху фармакокинетиката на елвитегравир или кобицистат не са проучени. Фармакокинетиката на емтрицитабин не е проучена при участници с чернодробно увреждане; емтрицитабин, обаче, не се метаболизира в значителна степен от чернодробните ензими, така че влиянието на чернодробното увреждане би трябвало да е

ограничено. Не са наблюдавани клинично значими промени във фармакокинетиката на тенофовир при пациенти с чернодробно увреждане. Затова не се налага адаптиране на дозата на тенофовир дизопроксил при пациенти с чернодробно увреждане.

Коинфекция с вируса на хепатит В и/или хепатит С

Фармакокинетиката на емтрицитабин и тенофовир дизопроксил не е напълно оценена при пациенти, коинфектирани с вируса на хепатит В и/или С. Ограничени данни от популационния фармакокинетичен анализ (n=24) показват, че инфекцията с вируса на хепатит В и/или С няма клинично значим ефект върху експозицията на потенциран елвитегравир.

Бременност и след раждане

Резултатите, съобщени от проспективно проучване (IMPAACT P1026s), показват, че лечението със схеми, съдържащи кобицистат и елвитегравир по време на бременност води до по-ниска експозиция на елвитегравир и кобицистат (таблица 5).

Таблица 5: Промени във фармакокинетичните параметри от проучването IMPAACT P1026s за елвитегравир и кобицистат при жени, приемащи схеми на лечение, съдържащи кобицистат и елвитегравир по време на втория и третия триместър на бременността, в сравнение със сдвоените данните по двойки след раждането.

Сравнение със сдвоените данни след раждането, n	Средна % промяна на фармакокинетичните параметри на елвитегравир ^a			Средна % промяна на фармакокинетичните параметри на кобицистат ^a		
	AUC ₂₄	C _{max}	C ₂₄	AUC ₂₄	C _{max}	C ₂₄
2Т/РР, n = 14	↓ 24% ^b	↓ 8%	↓ 81% ^b	↓ 44% ^b	↓ 28% ^b	↓ 60% ^b
3Т/РР, n = 24	↓ 44% ^b	↓ 28% ^b	↓ 89% ^b	↓ 59% ^b	↓ 38% ^b	↓ 76% ^b

2Т = втори триместър; 3Т = трети триместър; РР = след раждане

a сравнения по двойки

b P<0,10 в сравнение с периода след раждане

5.3 Предклинични данни за безопасност

Елвитегравир показва отрицателни резултати при *in vitro* бактериален тест за мутагенност (тест на Ames) и при *in vivo* микронуклеарен тест при плъхове в дози до 2 000 mg/kg. При *in vitro* тест за хромозомни аберации елвитегравир показва отрицателни резултати по отношение на метаболитната активация; наблюдаван е, обаче, нееднозначен отговор при липса на активация.

Кобицистат не е мутагенен или кластогенен при конвенционални тестове за генотоксичност. *Ex vivo* проучвания при зайци и *in vivo* проучвания при кучета предполагат, че кобицистат има малък потенциал за удължаване на QT интервала и може леко да удължи PR интервала, както и да понижи левокамерната функция в концентрации поне 11 пъти по-високи от експозицията при хора при препоръчителната дневна доза от 150 mg. При едно клинично проучване на 35 здрави участници ехокардиограмите, направени на изходно ниво и след прием на 150 mg кобицистат веднъж дневно в продължение на поне 15 дни не показват клинично значима промяна на левокамерната функция.

Проучванията за репродуктивна токсичност при плъхове и зайци с кобицистат не показват ефект върху чифтосването, фертилитета, бременността или параметрите на плода. Наблюдавани са, обаче, повишена честота на постимплантационна загуба и понижено тегло на фетусите при плъхове, свързани със значимо намаляване на телесното тегло на майката при доза от 125 mg/kg/ден.

Дългосрочни проучвания за карциногенност с перорално приложение на елвитегравир и кобицистат не показват карциногенен потенциал при мишки и плъхове.

Неклиничните данни за емтрицитабин не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, карциногенен потенциал, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

Неклиничните данни за тенофовир дизопроксил не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, генотоксичност, карциногенен потенциал, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието. Находките в проучванията за токсичност при многократно прилагане при плъхове, кучета и маймуни при нива на експозиция, по-големи или равни на нивата на клинична експозиция и с възможно значение за клиничната употреба, включват промени в бъбреците и в костите и понижаване на серумните концентрации на фосфатите. Токсичността за костите е диагностицирана като остеомалация (при маймуни) и намалена костна минерална плътност (при плъхове и кучета). Проучванията за репродуктивна токсичност при плъхове и зайци не показват ефект върху чифтосването, фертилитета, бременността или параметрите на плода. Тенофовир дизопроксил, обаче, намалява индекса на жизнеността и телесната маса на кутрета при проучване за пери- и постанатална токсичност при токсични за майката дози.

Активните съставки елвитегравир, кобицистат и тенофовир дизопроксил са устойчиви в околната среда.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Кроскармелоза натрий (E468)
Хидроксипропилцелулоза (E463)
Лактоза (като монохидрат)
Магнезиев стеарат (E572)
Микрокристална целулоза (E460)
Силициев диоксид (E551)
Натриев лаурилсулфат

Филмово покритие

Индигокармин алуминиев лак (E132)
Макрогол 3350 (E1521)
Поливинилов алкохол (частично хидролизиран) (E1203)
Талк (E553b)
Титанов диоксид (E171)
Жълт железен оксид (E172).

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага. Съхранявайте бутилката плътно затворена.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бутилка от полиетилен с висока плътност (HDPE) със защитена от деца запушалка от полипропилен, съдържаща 30 филмирани таблетки и силикагел за сушител.

Предлагат се следните опаковки: картонена опаковка, съдържаща 1 бутилка с 30 филмирани таблетки и картонена опаковка, съдържаща 90 (3 бутилки с по 30) филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ирландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 24 май 2013 г.
Дата на последно подновяване: 19 Април 2018 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

{ММ/ГГГГ}

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ДАНИИ ВЪРХУ БУТИЛКАТА И КАРТОНЕНАТА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Stribild 150 mg/150 mg/200 mg/245 mg филмирани таблетки
елвитегравир/кобицистат/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg елвитегравир, 150 mg кобицистат, 200 mg емтрицитабин и 245 mg тенофовир дизопроксил (съответстващи на 300 mg тенофовир дизопроксил фумарат или 136 mg тенофовир).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза, вижте листовката за повече информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 филмирани таблетки
30 таблетки

90 (3 бутилки с по 30) филмирани таблетки
90 (3 бутилки с по 30) таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага. Съхранявайте бутилката плътно затворена.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/830/001 30 филмирани таблетки
EU/1/13/830/002 90 (3 бутилки с по 30) филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Stribild [Само върху вторичната опаковка]

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор [Само върху вторичната опаковка]

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC {номер}
SN {номер}
NN {номер}
[Само върху вторичната опаковка]

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Stribild 150 mg/150 mg/200 mg/245 mg филмирани таблетки
елвитегравир/кобицистат/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил
(elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Stribild и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Stribild
3. Как да приемате Stribild
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Stribild
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Stribild и за какво се използва

Stribild съдържа четири активни съставки:

- **елвитегравир**, антиретровирусно лекарство, познато като инхибитор на интегразата
- **кобицистат**, усилва ефектите на елвитегравир (*фармакокинетичен енхансер*)
- **емтрицитабин**, антиретровирусно лекарство, познато като нуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза (НИОТ)
- **тенофовир дизопроксил**, антиретровирусно лекарство, познато като нуклеотиден инхибитор на обратната транскриптаза (НТИОТ)

Stribild представлява терапевтична схема с една таблетка за лечение на инфекция с човешкия вирус на имунната недостатъчност (HIV - *Human Immunodeficiency Virus*) при възрастни.

Stribild се използва също за лечение на инфектирани с HIV-1 юноши на възраст от 12 до 18 години, които тежат най-малко 35 kg и които вече са лекувани с други лекарства за лечение на HIV, които са предизвикали нежелани реакции.

Stribild намалява количеството на HIV в тялото Ви. Това ще подобри имунната Ви система и ще намали риска от развитие на болест, свързана с HIV инфекцията.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Stribild

Не приемайте Stribild

- Ако сте алергични към елвитегравир, кобицистат, емтрицитабин, тенофовир, тенофовир дизопроксил или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6 на тази листовка).
- Ако сте спрели лечение с лекарство, съдържащо **тенофовир дизопроксил** по съвет на Вашия лекар в резултат на поява на проблеми с бъбреците Ви.

- **Ако приемате някое от следните лекарства:**
 - **алфузозин** (използва се за лечение на увеличена простатна жлеза)
 - **амиодарон, хинидин** (използват се за нормализиране на неправилен сърдечен ритъм)
 - **дабигатран** (използва се за предотвратяване и лечение на кръвни съсиреци)
 - **карбамазепин, фенobarбитал, фенитоин** (използват се за профилактика на гърчове)
 - **рифампицин** (използва се за профилактика и лечение на туберкулоза и други инфекции)
 - **дихидроерготамин, ерготамин, ергометрин** (използват се за лечение на мигренозно главоболие)
 - **цизаприд** (използва се за облекчаване на някои стомашни проблеми)
 - **жълт кантарион** (*Hypericum perforatum*, билково лекарство, използвано за лечение на депресия и тревожност) или продукти, които го съдържат
 - **ловастатин, симвастатин** (използват се за понижаване на холестерола в кръвта)
 - **пимозид, луразидон** (използват се за лечение на патологични мисли или чувства)
 - **силденафил** (използва се за лечение на белодробна артериална хипертония – белодробно заболяване, което затруднява дишането)
 - перорално прилаган **мидазолам, триазолам** (използват се за подпомагане на съня и/или за облекчаване на тревожност)

→ Ако нещо от изброеното се отнася за Вас, не трябва да приемате Stribild и трябва незабавно да уведомите Вашия лекар.

Предупреждения и предпазни мерки

Докато приемате Stribild, трябва да останете под грижите на Вашия лекар.

Това лекарство не води до излекуване на HIV инфекцията. Докато приемате Stribild, при Вас все още може да се развият инфекции или други болести, свързани с инфекцията с HIV.

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Stribild:

- **Ако имате проблеми с бъбреците** или сте имали бъбречни проблеми, или ако изследванията показват, че имате проблеми с бъбреците. Вашият лекар ще прецени внимателно дали да Ви лекува със Stribild.

Stribild може да засегне бъбреците Ви. Преди да започнете лечението, Вашият лекар ще назначи кръвни изследвания за преценка на дейността на бъбреците Ви. Вашият лекар ще назначи кръвни изследвания и по време на самото лечение, за да следи дейността на бъбреците Ви.

Обикновено Stribild не се приема заедно с други лекарства, които могат да увредят бъбреците Ви (вижте Други лекарства и Stribild). Ако това е неизбежно, Вашият лекар ще следи дейността на бъбреците Ви по-често.

- **Ако страдате от остеопороза**, имате анамнеза за счупвания на кости или проблеми с костите.

Костни проблеми (проявяващи се като упорита или влошаваща се болка в костите и понякога водещи до фрактури) могат също да се проявяват и поради увреждане на тубулните клетки на бъбреците (вижте точка 4, *Възможни нежелани реакции*). Кажете на Вашия лекар, ако имате болки или счупвания на костите.

Тенофовир дизопроксил може също така да причини загуба на костна маса.

Като цяло ефектите на тенофовир дизопроксил върху дългосрочното здраве на костите и риска от счупвания при възрастни и педиатрични пациенти са неясни.

- **Ако имате проблеми с черния дроб или в миналото сте имали чернодробно заболяване, включително хепатит.** Рискът от тежки и потенциално смъртоносни чернодробни усложнения е повишен при пациенти с чернодробно заболяване, включително хроничен хепатит В или С, лекувани с антиретровирусни лекарства. Ако имате инфекция с хепатит В, Вашият лекар внимателно ще прецени коя е най-добрата терапевтична схема за Вас.

Ако имате инфекция с хепатит В, чернодробните проблеми може да се влошат, след като спрете да приемате Stribild. Важно е да не спирате приема на Stribild без да сте се посъветвали с Вашия лекар: Вижте точка 3, Не спирайте приема на Stribild.

- **Кажете на Вашия лекар, ако сте на повече от 65 години.** Stribild не е проучван при пациенти над 65-годишна възраст. Ако сте по-възрастен и Ви е предписан Stribild, Вашият лекар ще следи състоянието Ви внимателно.

→ **Ако нещо от изброеното се отнася за Вас, обсъдете го с Вашия лекар, преди да приемете Stribild.**

Докато приемате Stribild

Щом започнете да приемате Stribild, следете за:

- всякакви **признаци на възпаление или инфекция**
- **проблеми с костите**

→ **Ако забележите някой от тези симптоми, незабавно уведомете Вашия лекар.**

Деца и юноши

Не давайте това лекарство на деца под 12-годишна възраст. Употребата на Stribild при деца под 12-годишна възраст, които тежат по-малко от 35 kg не е проучена.

Други лекарства и Stribild

Има някои лекарства, които никога не трябва да се приемат със Stribild.

Те са споменати по-горе, под заглавието „Не приемайте Stribild – ако приемате някое от следните лекарства“.

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства. Stribild може да взаимодейства с други лекарства. В резултат на това количеството на Stribild или на другите лекарства в кръвта Ви може да бъде променено. Това може да спре нормалното действие на лекарствата Ви или може да влоши нежеланите лекарствени реакции. В някои случаи може да се наложи Вашият лекар да промени дозата или да изследва кръвта Ви.

Особено важно е да уведомите Вашия лекар, ако приемате някое от следните:

- **други лекарства, съдържащи:**
 - **тенофовир дизопроксил**
 - **тенофовир алафенамид**
 - **ламивудин**
 - **адефовир дипивоксил**

- **лекарства, които могат да увредят бъбреците Ви**, като например:
 - аминогликозиди (като стрептомицин, неомицин и гентамицин), ванкомицин (за бактериални инфекции)
 - фоскарнет, ганцикловир, цидофовир (за вирусни инфекции)
 - амфотерицин В, пентамидин (за гъбични инфекции)
 - интерлевкин-2, наречен още алдеслевкин (за лечение на рак)
 - нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС, за облекчаване на костни и мускулни болки)

Също така е важно да уведомите Вашия лекар, ако приемате някое от следните видове лекарства:

- **противогъбични средства**, използвани за лечение на гъбични инфекции като:
 - кетоконазол, итраконазол, вориконазол, флуконазол и позаконазол
- **антивирусни средства**, използвани за лечение на инфекция с хепатит С:
 - ледипасвир/софосбувир, софосбувир/велпатасвир и софосбувир/велпатасвир/воксилапревир
- **антибиотици**, използвани за лечение на бактериални инфекции, включително туберкулоза, съдържащи:
 - рифабутин, кларитромицин или телитромицин
- **антидепресанти**, използвани за лечение на депресия:
 - лекарства, съдържащи тразодон или есциталопрам
- **седативни и сънотворни средства**, използвани за лечение на тревожност:
 - бупирон, хлоразепат, диазепам, естазолам, флуразепам и золпидем
- **имуносупресори**, използвани за контролиране на имунния отговор на организма Ви след трансплантация, като:
 - циклоспорин, сиролимус и такролимус
- **кортикостероиди**, включително:
 - бетаметазон, будезонид, флутиказон, мометазон, преднизон, триамцинолон.

Тези лекарства се използват за лечение на алергии, астма, възпалителни заболявания на червата, възпалителни заболявания на кожата, очите, ставите и мускулите, както и други възпалителни заболявания. Тези лекарства обикновено се приемат през устата, чрез инхалиране, инжектиране или са за кожно или очно приложение. Ако не могат да се използват алтернативи, употребата му трябва да става само след медицинска оценка и при внимателно проследяване от Вашия лекар за кортикостероидни нежелани реакции.
- **лекарства, използвани за лечение на диабет:**
 - метформин
- **контрацептивни хапчета**, използвани за предпазване от забременяване
- **лекарства за еректилна дисфункция**, използвани за лечение на импотентност, като:
 - силденафил, тадалафил и варденафил
- **лекарства за сърдечни заболявания** като:
 - дигоксин, дизопирамид, флекаинид, лидокаин, мексилетин, пропафенон, метопролол, тимолол, амлодипин, дилтиазем, фелодипин, никардипин, нифедипин и верапамил
- **лекарства, използвани за лечение на белодробна артериална хипертония:**
 - бозентан
- **антикоагуланти**, използвани за предотвратяване и лечение на кръвни съсиреци, като:
 - варфарин, едоксабан, аписабан и ривароксабан
- **бронходилататори**, използвани за лечение на астма и други проблеми, свързани с белите дробове:
 - салметерол
- **понижаващи холестерола лекарства** като:
 - розувастатин, аторвастатин, правастатин, флувастатин и питавастатин
- **лекарства за лечение на подагра:**
 - колхицин

- **антитромбоцитни средства**, използвани за намаляване на риска от образуване на кръвни съсиреци, като:
 - клопидогрел
 - **лекарства или хранителни добавки за прием през устата, съдържащи минерали (като магнезий, алуминий, калций, желязо, цинк)**, като:
 - хранителни добавки, съдържащи минерали, витамини (включително мултивитамины), средства против стомашни киселини и слабители
- **Ако приемате лекарства, хранителни добавки за прием през устата, средства против стомашни киселини или слабители, съдържащи минерали (като магнезий, алуминий, калций, желязо, цинк), приемайте ги поне 4 часа преди или поне 4 часа след Stribild.**

→ **Информирайте Вашия лекар, ако приемате тези или други лекарства.** Не спирайте лечението, без да сте се свързали с Вашия лекар.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

- **Незабавно уведомете Вашия лекар, ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност.** Бременните жени не трябва да приемат Stribild. Количеството на това лекарство в кръвта Ви може да намалее по време на бременност, което може да попречи на правилното му действие.
- **Използвайте ефективна контрацепция**, докато приемате Stribild.
- **Недейте да кърмите по време на лечение със Stribild.** Това се налага, защото някои от активните вещества на това лекарство се отделят в кърмата.
- Не се препоръчва кърмене при жени, които са HIV-положителни, тъй като HIV инфекцията може да се предаде на бебето чрез кърмата.
- Ако кърмите или смятате да кърмите, трябва да **обсъдите това с Вашия лекар възможно най-скоро.**

Шофиране и работа с машини

Stribild може да причини замаяност, умора или безсъние. Ако при Вас има такива прояви, докато приемате Stribild, не шофирайте и не използвайте никакви инструменти или машини.

Stribild съдържа лактоза

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с Вашия лекар, преди да приемете това лекарство.

Stribild съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Stribild

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителна доза за възрастни и юноши на възраст от 12 до 18 години, тежащи не по-малко от 35 kg:

- **Една таблетка всеки ден през устата с храна.** Не дъвчете, не разтрошавайте и не разделяйте таблетката.

Винаги приемайте препоръчаната от Вашия лекар доза. Така се гарантира пълната ефективност на лекарството и се намалява рискът от развитието на резистентност към лечението. Не променяйте дозата, освен ако не Ви е препоръчано от Вашия лекар.

Ако приемате лекарства, хранителни добавки за прием през устата, средства против стомашни киселини или слабители, съдържащи минерали (като магнезий, алуминий, калций, желязо, цинк), приемайте ги поне 4 часа преди или поне 4 часа след Stribild.

Ако сте приели повече от необходимата доза Stribild

Ако случайно сте приели доза Stribild, по-голяма от препоръчителната, съществува по-голям риск от развитие на възможни нежелани реакции към това лекарство (вижте точка 4, Възможни нежелани реакции).

За съвет се свържете незабавно с Вашия лекар или с най-близкия център за спешна помощ. Вземете с Вас бутилката с таблетките, за да опишете по-лесно какво лекарство сте приели.

Ако сте пропуснали да приемете Stribild

Важно е да не пропускате доза от Stribild.

Ако сте пропуснали една доза:

- **и го забележите в рамките на 18 часа** от обичайното време за приемане на Stribild, трябва да вземете таблетката възможно най-скоро. Винаги приемайте таблетката с храна. След това приемете следващата доза както обичайно.
- **и го забележите след 18 часа или по-късно** от обичайното време за приемане на Stribild, не приемайте пропуснатата доза. Изчакайте и приемете следващата доза с храна в обичайното време.

Ако повърнете след по-малко от 1 час след приема на Stribild, вземете друга таблетка с храна.

Не спирайте приема на Stribild

Не спирайте приема на Stribild без да сте се посъветвали с Вашия лекар. Спирането приема на Stribild може сериозно да повлияе на отговора Ви към бъдещо лечение. Ако по някаква причина приемът на Stribild е спрял, посъветвайте се с Вашия лекар преди да започнете отново да приемате таблетки Stribild.

Когато запасът Ви от Stribild започне да намалява, вземете още от Вашия лекар или фармацевт. Това е много важно, тъй като количеството на вируса може да започне да се повишава, ако лекарството бъде спряно дори и за кратко време. След това заболяването може да се лекува по-трудно.

Ако имате инфекция с HIV и хепатит В, е особено важно да не спирате лечението със Stribild преди първо да се посъветвате с Вашия лекар. Възможно е след спиране на лечението да се наложат кръвни изследвания в продължение на няколко месеца. При някои пациенти с напреднало чернодробно заболяване или цироза спиране на лечението не се препоръчва, тъй като може да доведе до влошаване на хепатита Ви, което може да е животозастрашаващо.

→ **Уведомете Вашия лекар незабавно**, ако след спиране на лечението забележите нови или необичайни симптоми, особено ако това са прояви, които бихте свързали с хепатит В инфекция (като пожълтяване на кожата или на бялата част на очите, тъмна урина с цвят, подобен на чай, изпражнения със светъл цвят, загуба на апетит за няколко дни или по-дълго, гадене или повръщане, или болка в областта на стомаха).

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

По време на лечение за ХИВ може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Това отчасти е свързано с възстановяването на здравето и начина на живот, а по отношение на липидите в кръвта понякога е свързано и със самите лекарства за ХИВ. Вашият лекар ще направи изследвания за тези промени.

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. При лечение на HIV инфекция не винаги е възможно да се каже дали някои от нежеланите ефекти са причинени от Stribild или от други лекарства, които приемате едновременно, или от самото заболяване с HIV.

Възможни сериозни нежелани реакции: съобщете веднага на лекар

- **Лактатната ацидоза** (повишено количество на млечна киселина в кръвта) е рядка, но потенциално животозастрашаваща нежелана лекарствена реакция на някои лекарства за HIV. Лактатната ацидоза се среща по-често при жени – особено, ако те са с наднормено тегло, както и при хора с чернодробни заболявания. Следните белези може да са признаци на лактатна ацидоза:
 - дълбоко, учестено дишане
 - умора или сънливост
 - гадене, повръщане
 - болка в стомаха

→ **Ако смятате, че може би имате лактатна ацидоза, незабавно уведомете Вашия лекар.**

- **Всякакви признаци на възпаление или инфекция.** При някои пациенти с напреднала HIV инфекция (СПИН) и анамнеза за опортюнистични инфекции (инфекции, които се развиват при хора със слаба имунна система) може да се появят признаци и симптоми на възпаление от предишни инфекции скоро след започване на анти-HIV лечението. Смята се, че тези симптоми се дължат на подобрение на имунния отговор на тялото, което му позволява да се бори с инфекции, които може да са съществували без очевидни симптоми. Освен опортюнистични инфекции, възможно е да се появят и автоимунни нарушения (състояние, настъпващо, когато имунната система атакува здрави тъкани на тялото) след като започнете да приемате лекарства за лечение на HIV инфекцията. Автоимунните нарушения могат да възникнат много месеци след началото на лечението. Ако забележите някакви симптоми на инфекция или други, като мускулна слабост, слабост, започваща от ръцете и стъпалата и преминаваща към тялото, сърцебиене, тремор или хиперактивност, моля информирайте незабавно Вашия лекар, за да изберете заедно необходимото лечение.

→ **Ако забележите някакви симптоми на възпаление или инфекция, уведомете незабавно Вашия лекар.**

Много чести нежелани реакции

(Може да засегнат поне 1 на всеки 10 лекувани пациенти)

- диария
- повръщане
- гадене
- слабост

- главоболие, замаяване
- обрив

Изследванията може да покажат също:

- намалени нива на фосфатите в кръвта
- повишени нива на креатин киназата в кръвта, което може да доведе до мускулна болка и слабост

Чести нежелани реакции

(Може да засегнат от 1 до 10 на всеки 100 лекувани пациенти)

- намален апетит
- трудно заспиване (*безсъние*), ярки сънища
- болки, болки в стомаха
- храносмилателни проблеми с неприятно чувство след хранене (*диспепсия*)
- усещане за раздуване на корема
- запек, отделяне на газове (*флатуленция*)
- обриви (включително червени точки или петна, понякога с мехури и оток на кожата), които може да са признак на алергични реакции, сърбеж, промени в цвета на кожата включително петнисто потъмняване на кожата
- други алергични реакции
- умора
- загуба на костна маса

Изследванията може да покажат също:

- нисък брой на белите кръвни клетки (което може да Ви направи по-податливи на инфекции)
- повишена захар, мастни киселини (триглицериди) и билирубин в кръвта
- проблеми с черния дроб и задстомашната жлеза
- повишени нива на креатинин в кръвта

Нечести нежелани реакции

(Може да засегнат до 1 на всеки 100 лекувани пациенти)

- мисли за самоубийство и опит за самоубийство (при пациенти, които преди са имали депресия или психично заболяване), депресия
- болки в гърба, причинени от бъбречни проблеми, включително бъбречна недостатъчност. Възможно е Вашият лекар да Ви направи кръвни изследвания, за да провери дали бъбреците Ви функционират нормално
- увреждане на тубулните клетки на бъбреците
- оток на лицето, устните, езика или гърлото
- болка в корема, причинена от възпаление на задстомашната жлеза (*панкреатит*)
- разрушаване на мускулна тъкан, мускулна болка или слабост

Изследванията може да покажат също:

- анемия (нисък брой червени кръвни клетки)
- понижени нива на калий в кръвта
- промени в урината

Редки нежелани реакции

(Може да засегнат до 1 на всеки 1 000 лекувани пациенти)

- лактатна ацидоза (вижте Възможни сериозни нежелани реакции: съобщете веднага на лекар)
- жълто оцветяване на кожата или очите, сърбеж или болка в корема, причинени от чернодробно възпаление (*хепатит*)
- затлъстяване на черния дроб
- възпаление на бъбреците (*нефрит*)

- повишено отделяне на урина и чувство за жажда (*нефрогенен безвкусен диабет*)
- омекване на костите (с болки в костите и понякога водещо до фрактури)

В резултат на увреждане на тубулните клетки на бъбреците могат да се наблюдават разграждане на мускулите, омекване на костите (с болки в костите и понякога водещо до фрактури), болка в мускулите, слабост в мускулите и понижения на калия или на фосфатите в кръвта

→ Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, уведомете Вашия лекар.

Други ефекти, които може да се наблюдават по време на лечение на HIV

Честотата на следните нежелани реакции е неизвестна (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата).

- **Проблеми с костите.** Някои пациенти, приемащи комбинирани антиретровирусни лекарства като Stribild, може да развият костно заболяване, наречено *остеонекроза* (костната тъкан умира поради прекъсване на притока на кръв към костта). Продължителният прием на този вид лекарства, приемът на кортикостероиди, пиенето на алкохол, много слабата имунна система и наднормено тегло може да са някои от многото рискови фактори за развитие на това заболяване. Признаци на остеонекроза са:
 - скованост в ставите
 - болки в ставите (особено в ханша, колената и раменете)
 - затруднени движения

Други ефекти при деца

- При деца, получаващи емтрицитабин много често се появяват промени в цвета на кожата, включително
 - потъмняване на кожата на петна
- При децата често се наблюдава нисък брой на червените кръвни клетки (анемия).
 - това може да доведе до умора и задух

→ Ако забележите някой от тези симптоми, уведомете Вашия лекар.

→ Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Stribild

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху бутилката и картонената опаковка след {Годен до:}. Сроктът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага. Съхранявайте бутилката плътно затворена.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Stribild

Активни вещества: елвитегравир, кобицистат, емтрицитабин и тенофовир дизопроксил. Всяка филмирана таблетка Stribild съдържа 150 mg елвитегравир, 150 mg кобицистат, 200 mg емтрицитабин и 245 mg тенофовир дизопроксил (съответстващи на 300 mg тенофовир дизопроксил фумарат или 136 mg тенофовир).

Други съставки:

Ядро на таблетката:

Кроскармелоза натрий (E468), хидроксипропилцелулоза (E463), лактоза монохидрат, магнезиев стеарат (E572), микрокристална целулоза (E460), силициев диоксид (E551), натриев лаурилсулфат.

Филмово покритие:

Индигокармин алуминиев лак (E132), макрогол 3350 (E1521), поливинилов алкохол (частично хидролизиран) (E1203), талк (E553b), титанов диоксид (E171), жълт железен оксид (E172).

Как изглежда Stribild и какво съдържа опаковката

Филмираните таблетки Stribild са зелени таблетки с форма на капсула, с вдлъбнато релефно означение „GSI“ от едната страна и цифрата „1“, оградена с квадратче, от другата. Stribild се доставя в бутилки с 30 таблетки (със сушител силикагел, който трябва да остане в бутилката, за да предпазва таблетките). Сушителят силикагел е поставен в отделно саше или контейнер и не трябва да се поглъща.

Предлагат се следните опаковки: картонена опаковка, съдържаща 1 бутилка с 30 филмирани таблетки или 90 (3 бутилки с по 30) филмирани таблетки. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ирландия

Производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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

Česká republika

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

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Дата на последно преразглеждане на листовката <{ММ/ГГГГ}> <{месец ГГГГ}>

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ IV

НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ И ОСНОВАНИЯ ЗА ПРОМЯНА НА УСЛОВИЯТА НА РАЗРЕШЕНИЯТА ЗА УПОТРЕБА

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за кобицистат/елвитегравир/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил, научните заключения на PRAC са, както следва:

С оглед на наличните данни за намаляване на костната минерална плътност от клинични изпитвания, литературата, спонтанни съобщения, PRAC счита, че причинно-следствена връзка между кобицистат/елвитегравир/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил и намаляване на костната минерална плътност най-малкото е възможно да съществува. PRAC също така счита, че текущите предупреждения/предпазни мерки относно ефектите върху костите трябва да бъдат допълнително подсилени. PRAC заключава, че продуктовата информация за продукти, съдържащи кобицистат/елвитегравир/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил, трябва да бъде съответно променена.

След като разгледа препоръката на PRAC, СМНР се съгласява с общите научни заключения и основания за препоръката на PRAC.

Основания за промяната на условията на разрешението(ята) за употреба

Въз основа на научните заключения за кобицистат/елвитегравир/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил СМНР счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) кобицистат/елвитегравир/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил, е непроменено с предложените промени в продуктовата информация.

СМНР препоръчва промяна на условията на разрешението(ята) за употреба.