

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Stribild 150 mg/150 mg/200 mg/245 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje elvitegravirum 150 mg, cobicistatium 150 mg, emtricitabinum 200 mg a tenofovirum disoproxilum 245 mg (což odpovídá tenofoviri disoproxili fumaras 300 mg nebo tenofovirum 136 mg).

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 10,4 mg laktosy (ve formě monohydrátu laktosy).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Zelená potahovaná tableta ve tvaru tobolky o rozměrech 20 mm x 10 mm, na jedné straně vyraženo „GSI“ a na druhé straně číslo „1“ ve čtvercovém rámečku.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Stribild je indikován k léčbě infekce virem lidské imunodeficiency typu 1 (HIV-1) u dospělých ve věku 18 let a starších, dosud neléčených antiretrovirotiky nebo infikovaných HIV-1 bez známých mutací spojených s rezistencí na kterékoliv ze tří antiretrovirotik obsažených v přípravku Stribild (viz body 4.2, 4.4 a 5.1).

Přípravek Stribild je též indikován pro léčbu infekce HIV-1 u dospívajících ve věku 12 až < 18 let s tělesnou hmotností ≥ 35 kg, kteří jsou infikováni HIV-1 bez známých mutací souvisejících s rezistencí na kterékoliv ze tří antiretrovirotik obsažených v přípravku Stribild a u nichž se projevila toxicita, která brání použití jiných režimů, jež neobsahují tenofovir-disoproxil (TDF) (viz body 4.2, 4.4 a 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Terapii má zahájit lékař, který má zkušenosti s léčbou HIV infekce.

Dávkování

Dospělí a dospívající ve věku 12 let a starší s tělesnou hmotností nejméně 35 kg: jedna tableta jednou denně s jídlem.

Jestliže pacient vynechá dávku přípravku Stribild a uplynulo méně než 18 hodin od doby, kdy je přípravek obvykle užíván, má co nejdříve užít přípravek Stribild s jídlem a vrátit se k normálnímu dávkovacímu schématu. Jestliže pacient vynechá dávku přípravku Stribild a uplynulo více než 18 hodin od doby, kdy je přípravek obvykle užíván a je téměř čas pro užití další dávky, pacient nemá užít vynechanou dávku, ale jednoduše se vrátit k obvyklému dávkovacímu schématu.

Jestliže pacient zvrací do 1 hodiny po užití přípravku Stribild, má užít další tabletu.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Nejsou dostupné žádné údaje, na základě kterých je možné doporučit dávkování u pacientů starších než 65 let (viz body 4.4 a 5.1). Přípravek Stribild se má podávat starším pacientům s opatrností (viz bod 4.4).

Dospělí s poruchou funkce ledvin

Podávání přípravku Stribild se nemá zahajovat u pacientů s clearance kreatininu nižší než 70 ml/min (viz body 4.4 a 5.2). Ohledně zahájení léčby přípravkem Stribild u pacientů s clearance kreatininu nižší než 90 ml/min viz bod 4.4.

Podávání přípravku Stribild je nutno přerušit, jestliže clearance kreatininu klesne během léčby přípravkem Stribild pod 50 ml/min, protože pak je potřebná úprava intervalu mezi dávkami emtricitabinu a tenofovir-disoproxil, a toho nelze dosáhnout pomocí tablety s fixní kombinací dávek (viz body 4.4 a 5.2). Ohledně pacientů s clearance kreatininu, která během léčby přípravkem Stribild klesne pod 70 ml/min, viz bod 4.4.

Pediatrickí pacienti s poruchou funkce ledvin

Použití přípravku Stribild u pediatrických pacientů mladších než 18 let s poruchou funkce ledvin se nedoporučuje (viz bod 4.4).

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou (třída A podle Child-Pugha) nebo středně těžkou (třída B podle Child-Pugha) poruchou funkce jater není nutná úprava dávkování přípravku Stribild. Přípravek Stribild nebyl u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třída C podle Child-Pugha) studován. Z tohoto důvodu se používání přípravku Stribild nedoporučuje u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (viz body 4.4 a 5.2).

Jestliže se přeruší léčba přípravkem Stribild u pacientů současně infikovaných HIV a virem hepatitidy B (HBV), je třeba u těchto pacientů pozorně sledovat příznaky exacerbace hepatitidy (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Stribild u dětí mladších než 12 let nebo s tělesnou hmotností < 35 kg nebyly stanoveny (viz bod 5.2).

Způsob podání

Přípravek Stribild se má užívat perorálně jednou denně s jídlem (viz bod 5.2). Potahované tablety se nesmí rozkousnout ani rozdrtit.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Pacienti, kteří v minulosti přerušili léčbu tenofovir-disoproxilem v důsledku nefrotoxicity s ustoupením nebo bez ustoupení jejích účinků po ukončení léčby.

Současné podávání s léčivými přípravky, jejichž clearance je vysoce závislá na CYP3A a u nichž jsou zvýšené plazmatické koncentrace spojovány se závažnými a/nebo život ohrožujícími příhodami, je kontraindikováno. Proto přípravek Stribild nemá být současně podáván zejména s následujícími léčivými přípravky (viz body 4.5):

- antagonisté alfa₁ adrenoreceptorů: alfuzosin
- antiarytmika: amiodaron, chinidin

- námelové alkaloidy: dihydroergotamin, ergometrin, ergotamin
- prokinetika: cisaprid
- inhibitory HMG Co-A reduktázy: lovastatin, simvastatin
- neuroleptika/antipsychotika: pimozid, lurasidon
- inhibitory PDE-5: sildenafil k léčbě plicní arteriální hypertenze
- sedativa/hypnotika: perorálně podávaný midazolam, triazolam

Současné podávání s léčivými přípravky, které jsou silnými induktory CYP3A kvůli potenciální ztrátě virologické odpovědi a možné rezistenci na přípravek Stribild, je kontraindikováno. Proto přípravek Stribild nemá být současně podáván zejména s následujícími léčivými přípravky (viz body 4.5):

- antikonvulziva: karbamazepin, fenobarbital, fenytoin
- antimykobakteriální přípravky: rifampicin
- rostlinné přípravky: třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*)

Společné podávání s dabigatran-etexilátem, substrátem P-glykoproteinu (P-gp), je kontraindikováno (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Účinky na funkci ledvin a kosti u dospělých

Účinky na funkci ledvin

Emtricitabin a tenofovir jsou vylučovány primárně ledvinami kombinací glomerulární filtrace a aktivní tubulární sekrece. V souvislosti s používáním tenofovir-disoproxil byly hlášeny selhání ledvin, poruchy funkce ledvin, zvýšení hladiny kreatininu, hypofosfatemie a proximální tubulopatie (včetně Fanconiho syndromu) (viz bod 4.8).

V současné době nejsou k dispozici dostatečné údaje, které by stanovily, zda je současné podávání tenofovir-disoproxil a kobicistatu spojeno s vyšším rizikem renálních nežádoucích účinků ve srovnání s režimy, které zahrnují tenofovir-disoproxil bez kobicistatu.

Pacienti, kteří v minulosti přerušili léčbu tenofovir-disoproxilem v důsledku nefrotoxicity s ustoupením nebo bez ustoupení jejích účinků po ukončení léčby, nesmí být léčeni přípravkem Stribild (viz bod 4.3).

Monitorování funkce ledvin

Před zahájením léčby přípravkem Stribild

U všech pacientů je třeba vypočítat clearance kreatininu a stanovit hladinu glukosy a proteinů v moči. Podávání přípravku Stribild se nemá zahajovat u pacientů s clearance kreatininu < 70 ml/min. U pacientů s clearance kreatininu < 90 ml/min se nedoporučuje zahajovat léčbu přípravkem Stribild, pokud není po posouzení jiných dostupných možností tato léčba považována pro daného pacienta za nejvhodnější.

Během léčby přípravkem Stribild

Clearance kreatininu, sérové hladiny fosfátů a hladiny glukosy a proteinů v moči mají být monitorovány každé čtyři týdny během prvního roku léčby a poté každé tři měsíce léčby přípravkem Stribild. U pacientů s rizikem poruch funkce ledvin je nutné častější sledování funkce ledvin.

Kobicistat inhibuje tubulární sekreci kreatininu a může způsobit mírný nárůst hladiny sérového kreatininu a mírný pokles clearance kreatininu (viz bod 4.8). Pacienty, kteří mají potvrzené zvýšené hladiny sérového kreatininu o více než 26,5 $\mu\text{mol/l}$ (0,3 mg/dl) oproti výchozí hodnotě je třeba pozorně sledovat s ohledem na bezpečnost pro ledviny.

Viz též bod Současné podávání s jinými léčivými přípravky níže.

Léčba poruch funkce ledvin

Je-li sérová hladina fosfátů $< 0,48$ mmol/l (1,5 mg/dl) nebo je-li clearance kreatininu snížena na < 70 ml/min, má se do jednoho týdne přehodnotit funkce ledvin, včetně stanovení koncentrace glukosy a draslíku v krvi a koncentrace glukosy v moči (viz bod 4.8). Léčbu přípravkem Stribild se doporučuje přerušit u pacientů s clearance kreatininu, která během léčby klesne pod 70 ml/min, pokud možný přínos této kombinace antiretrovirových látek pro daného pacienta nepřeváží možná rizika léčby. Přerušování léčby přípravkem Stribild se má také zvážit v případech progresivního poklesu funkce ledvin, když nebyla identifikována žádná jiná příčina.

Léčbu přípravkem Stribild je třeba přerušit u pacientů, u kterých byl potvrzen pokles clearance kreatininu na < 50 ml/min (protože potřebné úpravy intervalu mezi dávkami nelze dosáhnout touto tabletou s fixní kombinací dávek), stejně se má léčba přerušit při poklesu sérových hladin fosfátů $< 0,32$ mmol/l (1,0 mg/dl), (viz body 4.2 a 5.2).

Účinky na kosti

Kostní abnormality, jako je osteomalacie, které se mohou projevit jako přetrvávající nebo zhoršující se bolest kostí a které mohou občas přispívat ke vzniku zlomenin, mohou souviset s proximální renální tubulopatií vyvolanou tenofovir-disoproxilem (viz bod 4.8).

Ve studii fáze 3 GS-US-236-0103 byla hodnocena BMD v nerandomizované podskupině 120 pacientů (skupina s přípravkem Stribild $n = 54$; skupina s atazanavirem potencovaným ritonavirem (ATV/r) v kombinaci s emtricitabinem (FTC)/tenofovir-disoproxilem $n = 66$). Průměrný procentuální pokles BMD ve 144. týdnu oproti výchozí hodnotě byl ve skupině léčené přípravkem Stribild srovnatelný s průměrným procentuálním poklesem, který byl zaznamenán ve skupině léčené ATV/r+FTC/tenofovir-disoproxilem a to jak v lumbální páteři ($-1,43$ % oproti $-3,68$ %), tak i v celkovém proximálním femuru ($-2,83$ % oproti $-3,77$ %). Ve studiích fáze 3 GS-US-236-0102 a GS-US-236-0103 se vyskytly zlomeniny kostí u 27 pacientů (3,9 %) ve skupině léčené přípravkem Stribild, u 8 pacientů (2,3 %) ve skupině léčené EFV/FTC/tenofovir-disoproxilem a u 19 pacientů (5,4 %) ve skupině léčené ATV/r+FTC/tenofovir-disoproxilem.

Snížení kostní hustoty (*bone mineral density*, BMD) bylo u tenofovir-disoproxilu pozorováno v randomizovaných kontrolovaných klinických studiích trvajících až 144 týdnů u pacientů infikovaných HIV nebo HBV. Tyto poklesy BMD se obvykle zlepšily po přerušování léčby.

V jiných studiích (prospektivní a průřezové) bylo nejvýraznější snížení BMD pozorováno u pacientů léčených tenofovir-disoproxilem v rámci léčebného režimu obsahujícího potencovaný inhibitor proteázy. Celkově s ohledem na kostní abnormality spojené s tenofovir-disoproxilem a omezení dlouhodobých údajů o dopadu tenofovir-disoproxilu na zdraví kostí a riziko zlomenin mají být u pacientů s osteoporózou nebo s anamnézou zlomenin kostí zváženy jiné dostupné dávkovací režimy.

Existuje-li podezření na kostní abnormality nebo jsou-li zjištěny kostní abnormality, má být zajištěna příslušná konzultace.

Účinky na funkci ledvin a kosti u pediatrické populace

Existují nejasnosti spojené s dlouhodobými účinky renální a kostní toxicity tenofovir-disoproxilu. Kromě toho není možné plně stanovit reverzibilitu renální toxicity. Proto se pro zvážení poměru přínosů a rizik léčby u jednotlivých pacientů, rozhodnutí o odpovídajícím monitorování během léčby (včetně rozhodnutí o vysazení léčby) a zvážení nutnosti suplementace doporučuje multidisciplinární přístup.

Účinky na funkci ledvin

V klinické studii tenofovir-disoproxilu (GS-US-104-0352) u pediatrických pacientů ve věku 2 roky až < 12 let infikovaných HIV-1 byly hlášeny renální nežádoucí účinky odpovídající proximální renální tubulopatii (viz body 4.8 a 5.1).

Monitorování funkce ledvin

Funkce ledvin (clearance kreatininu, glukosa v moči a bílkovina v moči) má být vyhodnocena před zahájením léčby a clearance kreatininu, hodnoty sérových fosfátů, glukosy v moči a bílkoviny v moči se mají během léčby monitorovat stejně jako u dospělých infikovaných HIV-1 (viz výše).

Léčba poruch funkce ledvin

Pokud je u jakéhokoliv pediatrického pacienta, jemuž je podáván Stribild, potvrzena koncentrace sérových fosfátů $< 0,96$ mmol/l (3,0 mg/dl), má se do jednoho týdne znovu vyhodnotit funkce ledvin, včetně změření glykemie, koncentrace draslíku v krvi a koncentrace glukosy v moči (viz bod 4.8, proximální tubulopatie). Pokud jsou zjištěny renální abnormality nebo na ně existuje podezření, má být zajištěna konzultace s nefrologem za účelem zvážení přerušení léčby. Přerušení léčby přípravkem Stribild se má zvážit také v případě progresivního zhoršení funkce ledvin, když nebyla zjištěna žádná jiná příčina. Stejně jako u dospělých se má u dospívajících, u nichž bylo potvrzeno zvýšení koncentrace sérového kreatininu větší než $26,5 \mu\text{mol/l}$ (0,3 mg/dl) oproti výchozí hodnotě, pečlivě sledovat bezpečnost pro ledviny (viz výše).

Současné podávání s jinými léčivými přípravky a riziko renální toxicity

Platí stejná doporučení jako u dospělých (viz Současné podávání s jinými léčivými přípravky níže).

Porucha funkce ledvin

Použití přípravku Stribild u pediatrických pacientů s poruchou funkce ledvin se nedoporučuje (viz bod 4.2).

Léčba přípravkem Stribild se nemá zahajovat u pediatrických pacientů s poruchou funkce ledvin a má být přerušena u pediatrických pacientů, u nichž během léčby přípravkem Stribild dojde ke vzniku poruchy funkce ledvin.

Účinky na kosti

Tenofovir-disoproxil může způsobit snížení BMD. Účinky změn BMD souvisejících s tenofovir-disoproxilem na dlouhodobé zdraví kostí a riziko budoucích fraktur jsou nejisté (viz bod 5.1).

V klinické studii dosud neléčených pacientů ve věku 12 až < 18 let infikovaných HIV-1 ($n=50$) bylo po léčbě přípravkem Stribild pozorováno malé snížení průměrného Z-skóre BMD (viz bod 4.8).

Pokud jsou u pediatrických pacientů zjištěny kostní abnormality nebo pokud na ně existuje podezření, je nutné zajistit konzultaci s endokrinologem a/nebo nefrologem.

Pacienti souběžně infikováni HIV a virem hepatitidy B nebo C

U pacientů s chronickou hepatitidou B nebo C, kteří užívají antiretrovirovou terapii, existuje zvýšené riziko vzniku těžkých a potenciálně fatálních jaterních nežádoucích účinků.

Lékaři mají vzít v úvahu současná doporučení pro optimální léčbu infekce HIV u pacientů souběžně infikovaných HIV a virem hepatitidy B (HBV).

V případě souběžné antivirové terapie hepatitidy B nebo C najdete prosím rovněž příslušné souhrny údajů o přípravku pro tyto léčivé přípravky. Přípravek Stribild nemá být podáván současně s jinými léčivými přípravky, které obsahují tenofovir-disoproxil, lamivudin nebo adefovir-dipivoxil, používanými k léčbě infekce virem hepatitidy B.

Přerušení léčby přípravkem Stribild může být u pacientů současně infikovaných HIV a HBV spojeno s těžkou akutní exacerbací hepatitidy. Pacienti současně infikováni HIV a HBV, kteří přeruší léčbu přípravkem Stribild, mají být pozorně klinicky i laboratorně sledováni po dobu alespoň několika měsíců po ukončení léčby. Pokud je to vhodné, je možné zahájit léčbu hepatitidy B. U pacientů s pokročilým jaterním onemocněním nebo cirhózou jater se přerušení léčby nedoporučuje, protože poléčebná exacerbace hepatitidy může vést k jaterní dekompenzaci.

Onemocnění jater

Bezpečnost a účinnost přípravku Stribild nebyly stanoveny u pacientů s významnou jaterní poruchou. Farmakokinetika emtricitabinu nebyla studována u pacientů s poruchou funkce jater. Farmakokinetika elvitegraviru, kobicistatu a tenofoviru byla studována u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater. Přípravek Stribild nebyl studován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třída C podle Child-Pugha). U pacientů s lehkou (třída A podle Child-Pugha) nebo středně těžkou (třída B podle Child-Pugha) poruchou funkce jater není nutná úprava dávkování přípravku Stribild (viz body 4.2 a 5.2).

U pacientů s preexistující dysfunkcí jater, včetně chronické aktivní hepatitidy, se při kombinované antiretrovirové terapii (*combination antiretroviral therapy*, CART) projevuje zvýšená frekvence abnormalit funkce jater a tyto pacienty je třeba kontrolovat v souladu se standardní praxí. Prokáže-li se u těchto pacientů zhoršení jaterního onemocnění, musí být zváženo přerušení nebo vysazení léčby.

Tělesná hmotnost a metabolické parametry

V průběhu antiretrovirové léčby se může vyskytnout zvýšení tělesné hmotnosti a hladin lipidů a glukosy v krvi. Tyto změny mohou být částečně spojeny s kontrolou onemocnění a životním stylem. U lipidů existuje v některých případech důkaz účinku léčby, zatímco u přírůstku tělesné hmotnosti není významný průkaz spojení s touto léčbou. Při monitorování lipidů a glukosy v krvi je třeba sledovat zavedené pokyny pro léčbu HIV. Poruchy lipidů je třeba léčit podle klinické potřeby.

Mitochondriální dysfunkce po expozici *in utero*

Nukleosidová a nukleotidová analoga mohou různým způsobem ovlivnit mitochondriální funkci, což je nejvýraznější u stavudin, didanosinu a zidovudin. Existují zprávy o mitochondriální dysfunkci u HIV negativních dětí, které byly vystaveny *in utero* a/nebo postnatálně působení analog nukleosidů; ty se hlavně týkaly léčby s režimy zahrnujícími zidovudin. Nejdůležitějšími hlášenými nežádoucími účinky jsou hematologické poruchy (anémie, neutropenie) a metabolické poruchy (hyperlaktátemie, hyperlipázemie). Tyto účinky byly často přechodné. Vzácně byly hlášeny i neurologické poruchy s pozdním nástupem (hypertonie, křeče, neobvyklé chování). V současné době není známo, zda jsou takové neurologické poruchy přechodné nebo stálé. Tato zjištění mají být zvážena u každého dítěte, které bylo *in utero* vystaveno působení analog nukleosidů nebo nukleotidů a které má závažné klinické nálezy neznámé etiologie, zvláště neurologické. Tyto nálezy nemají vliv na současná národní doporučení užívat antiretrovirovou léčbu u těhotných žen, aby se zamezilo vertikálnímu přenosu HIV.

Syndrom imunitní reaktivace

Při zahájení CART se u pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní patogeny, která může způsobit klinicky závažné stavy nebo zhoršení příznaků onemocnění. Takové reakce byly nejčastěji pozorovány během několika prvních týdnů či měsíců po zahájení CART. Relevantní příklady zahrnují cytomegalovirovou retinitidu, generalizované a/nebo fokální mykobakteriální infekce a pneumonii způsobenou patogenem *Pneumocystis jirovecii*. Jakékoli příznaky zánětu mají být vyhodnoceny a v případě potřeby má být zahájena příslušná léčba.

Při imunitní reaktivaci byl také hlášen výskyt autoimunitních onemocnění (jako jsou Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida); hlášená doba do nástupu je však variabilnější a tyto příhody mohou nastat mnoho měsíců po zahájení léčby.

Oportunní infekce

U pacientů, kterým je podáván přípravek Stribild nebo kteří podstupují jinou antiretrovirovou terapii, se mohou i nadále vyvíjet oportunní infekce nebo mohou nastat jiné komplikace infekce HIV. Proto má být pod pečlivým klinickým dohledem lékaře, který má zkušenosti s léčbou pacientů s nemocemi souvisejícími s HIV.

Osteonekróza

Ačkoli je etiologie považována za multifaktoriální (zahrnující používání kortikosteroidů, konzumaci alkoholu, těžkou imunosupresi a vyšší index tělesné hmotnosti), byly případy osteonekrózy hlášeny především u pacientů s pokročilým onemocněním HIV a/nebo při dlouhodobé expozici CART. Pacienti mají být poučeni, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud zaznamenají bolesti kloubů, ztuhlost kloubů nebo pokud mají pohybové potíže.

Současné podávání s jinými léčivými přípravky

Přípravek Stribild je indikován jako kompletní režim k léčbě infekce HIV-1 a nesmí být podáván současně s jinými antiretrovirovými (viz bod 4.5).

Přípravek Stribild nemá být podáván současně s jinými léčivými přípravky, které obsahují tenofovir-disoproxil, lamivudin nebo adefovir-dipivoxil, používanými k léčbě infekce virem hepatitidy B nebo s léčivými přípravky obsahujícími tenofovir-alafenamid.

Současné podávání s nefrotoxickými léčivými přípravky

Je třeba se vyhnout užívání přípravku Stribild současně nebo bezprostředně po užívání nefrotoxických léčivých přípravků, jako jsou např. aminoglykosidy, amfotericin B, foskarnet, ganciklovir, pentamidin, vankomycin, cidofovir nebo interleukin-2 (rovněž nazývaný aldesleukin) (viz bod 4.5). Je-li současné užívání přípravku Stribild a nefrotoxických látek nevyhnutelné, je nutné sledovat funkci ledvin každý týden.

U pacientů s rizikovými faktory pro renální dysfunkci léčených tenofovir-disoproxilem byly po zahájení léčby vysokými dávkami nesteroidních protizánětlivých léčiv (NSAID) nebo kombinací více NSAID pozorovány případy akutního renálního selhání. Pokud je přípravek Stribild podáván současně s NSAID, je nutné odpovídajícím způsobem sledovat renální funkce.

Požadavky na antikoncepci

Pacientky ve fertilním věku mají používat buď hormonální antikoncepci obsahující nejméně 30 µg ethinylestradiolu a drospirenon, nebo norgestimát jako progestogen, nebo jinou dostupnou spolehlivou metodu antikoncepce (viz body 4.5 a 4.6). Je třeba se vyhnout užívání přípravku Stribild s perorálními antikoncepčními přípravky, které obsahují jiné progestogeny (viz bod 4.5) Při současném podávání s přípravkem Stribild se očekává zvýšení plazmatických koncentrací drospirenonu a doporučuje se klinické sledování kvůli možnosti vzniku hyperkalemie (viz bod 4.5).

Použití s některými antivirovými k léčbě hepatitidy C

Bylo prokázáno, že současné podávání tenofovir-disoproxilu a ledipasviru/sofosbuviru, sofosbuviru/velpatasviru nebo sofosbuviru/velpatasviru/voxilapreviru má za následek zvýšení plazmatických koncentrací tenofoviru, zejména pokud se současně používá režim léčby infekce HIV obsahující tenofovir-disoproxil a přípravek optimalizující farmakokinetiku (ritonavir nebo kobicistat). Bezpečnost tenofovir-disoproxilu při použití současně s ledipasvirem/sofosbuvirem, sofosbuvirem/velpatasvirem nebo sofosbuvirem/velpatasvirem/voxilaprevirem a přípravkem optimalizujícím farmakokinetiku nebyla stanovena. Je třeba zvážit možné přínosy a rizika související se současným podáváním ledipasviru/sofosbuviru, sofosbuviru/velpatasviru nebo sofosbuviru/velpatasviru/voxilapreviru s přípravkem Stribild, zejména u pacientů se zvýšeným rizikem renální dysfunkce. Pacienti užívající přípravek Stribild současně s ledipasvirem/sofosbuvirem, sofosbuvirem/velpatasvirem nebo sofosbuvirem/velpatasvirem/voxilaprevirem mají být sledováni s ohledem na nežádoucí účinky související s tenofovir-disoproxilem.

Starší populace

K dispozici jsou jen omezená data pro přípravek Stribild u pacientů starších 65 let. Snížená funkce ledvin je u starších pacientů pravděpodobnější, proto je nutná zvýšená opatrnost při léčbě starších pacientů přípravkem Stribild.

Těhotenství

Bylo prokázáno, že při léčbě kobicistatem a elvitegravirem v průběhu druhého a třetího trimestru těhotenství dochází k nižším expozicím elvitegraviru (viz bod 5.2). Hladiny kobicistatu klesají a nemusí docházet k jeho dostatečnému posilujícímu účinku (tzv. *boosting*). Výrazné snížení expozice elvitegraviru může způsobit virologické selhání a zvýšené riziko přenosu infekce HIV z matky na dítě. Léčba přípravkem Stribild proto nemá být zahajována v průběhu těhotenství. Ženy, které při léčbě přípravkem Stribild otěhotní, mají být převedeny na alternativní režim (viz bod 4.6).

Pomocné látky

Přípravek Stribild obsahuje monohydrát laktosy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento léčivý přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Protože přípravek Stribild obsahuje elvitegravir, kobicistat, emtricitabin a tenofovir-disoproxil, mohou se u přípravku Stribild objevit jakékoli interakce, které byly zjištěny u těchto léčivých látek jednotlivě. Přípravek Stribild je indikován jako kompletní režim k léčbě infekce HIV-1 a nesmí být podáván souběžně s jinými antiretrovirotiky. Proto se informace o lékových interakcích s jinými antiretrovirotiky (včetně inhibitorů proteázy a nenukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy) neuvádějí (viz bod 4.4). Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Kobicistat je silný inhibitor mechanismu účinku enzymů CYP3A a substrát enzymů CYP3A. Kobicistat je současně slabý inhibitor enzymu CYP2D6 a je v menší míře metabolizován enzymem CYP2D6. Mezi transportní proteiny, jejichž inhibici kobicistat způsobuje, patří P-gp, BCRP, OATP1B1 a OATP1B3.

Současné podávání přípravku Stribild s léčivými přípravky, které jsou primárně metabolizovány CYP3A nebo CYP2D6, nebo jsou substráty P-gp, BCRP, OATP1B1 či OATP1B3, může vést ke zvýšeným plazmatickým koncentracím těchto přípravků, což může zvýšit nebo prodloužit jejich terapeutický účinek i nežádoucí účinky (viz Kontraindikace současného užívání a bod 4.3). Současné podávání přípravku Stribild s léčivými přípravky, z nichž působením enzymu CYP3A vzniká/vznikají aktivní metabolit/metabolity, může mít za následek snížení plazmatických koncentrací tohoto aktivního metabolitu/těchto aktivních metabolitů.

Současné podávání přípravku Stribild s léčivými přípravky, které způsobují inhibici CYP3A, může snižovat clearance kobicistatu, což vede ke zvýšeným plazmatickým koncentracím kobicistatu.

Elvitegravir je mírný induktor a může indukovat CYP2C9 a/nebo indukovatelné enzymy UGT; jako takový může snižovat plazmatickou koncentraci substrátů těchto enzymů. Elvitegravir je metabolizován enzymy CYP3A a v menší míře enzymem UGT1A1. Očekává se, že léčivé přípravky, které jsou induktory enzymů CYP3A, budou zvyšovat clearance elvitegraviru, což vede ke sníženým plazmatickým koncentracím elvitegraviru, s možnou následnou ztrátou terapeutického účinku přípravku Stribild a rozvojem rezistence (viz bod Kontraindikace současného užívání a bod 4.3).

Kontraindikace současného užívání

Současné podávání přípravku Stribild a některých léčivých přípravků, které jsou primárně metabolizovány enzymy CYP3A, může vést ke zvýšeným koncentracím těchto přípravků v plazmě, což může být spojeno s možností výskytu závažných a/nebo život ohrožujících nežádoucích účinků, jako jsou například periferní vazospasmus nebo ischemie (např. v případě dihydroergotaminu,

ergotaminu, ergometrinu) či myopatie, včetně rhabdomyolýzy (např. v případě simvastatinu, lovastatinu), nebo prodloužená či prohloubená sedace nebo respirační deprese (např. v případě perorálně podávaného midazolamu nebo triazolamu). Současné podávání přípravku Stribild a jiných léčivých přípravků primárně metabolizovaných enzymy CYP3A, jako jsou například amiodaron, chinidin, cisaprid, pimozid, lurasidon, alfuzosin a sildenafil na léčbu plicní arteriální hypertenze, je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Současné podávání přípravku Stribild a některých léčivých přípravků, které jsou induktory enzymů CYP3A, jako je například třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*), rifampicin, karbamazepin, fenobarbital a fenytoin, může značně snižovat plazmatické koncentrace kobicistatu a elvitegraviru, což může vést ke ztrátě terapeutického účinku a rozvoji rezistence (viz bod 4.3).

Současné podávání se nedoporučuje

Léčivé přípravky eliminované ledvinami

Emtricitabin a tenofovir jsou primárně eliminovány ledvinami. Současné podávání přípravku Stribild s léčivými přípravky, které snižují funkci ledvin nebo u kterých dochází ke kompetici o aktivní tubulární sekreci (např. cidofovir), může proto zvyšovat sérové koncentrace emtricitabinu, tenofoviru a/nebo současně podávaných léčivých přípravků.

Přípravek Stribild se nemá užívat současně s nefrotoxickými léčivými přípravky nebo bezprostředně po jejich užití. Některé příklady zahrnují aminoglykosidy, amfotericin B, foskarnet, ganciklovir, pentamidin, vankomycin, cidofovir nebo interleukin-2 (rovněž nazývaný aldesleukin) nejsou však omezeny jen na tyto léčivé přípravky.

Další interakce

Interakce mezi složkami přípravku Stribild a možnými současně podávanými léčivými přípravky jsou uvedeny v tabulce 1 níže (zvýšení je označeno „↑“, snížení „↓“, beze změny „↔“). Popisované interakce jsou založeny na studiích provedených se složkami přípravku Stribild jako jednotlivými látkami a/nebo s jejich kombinacemi, nebo se jedná o možné lékové interakce, ke kterým může dojít s přípravkem Stribild.

Tabulka 1: Interakce mezi jednotlivými složkami přípravku Stribild a jinými léčivými přípravky

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na lékové hladiny Průměrná procentuální změna AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Stribild
ANTIINFECTIVA		
Antimykotika		
Ketokonazol (200 mg dvakrát denně)/elvitegravir (150 mg jednou denně) ²	Elvitegravir: AUC: ↑ 48% C _{min} : ↑ 67% C _{max} : ↔ Koncentrace ketokonazolu a/nebo kobicistatu mohou být při současném podávání přípravku Stribild zvýšeny.	Při současném podávání s přípravkem Stribild nemá maximální denní dávka ketokonazolu překročit 200 mg/den. Při současném podávání je nutná opatrnost a doporučuje se klinické sledování.

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na lékové hladiny Průměrná procentuální změna AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Stribild
Itrakonazol ³ Vorikonazol ³ Posakonazol ³ Flukonazol	Nebyly studovány interakce s žádnou složkou přípravku Stribild. Koncentrace itraconazolu, flukonazolu a posakonazolu mohou být při současném podávání s kobicistatem zvýšeny. Koncentrace vorikonazolu mohou být při současném podávání s přípravkem Stribild zvýšeny nebo sníženy.	Při současném podávání s přípravkem Stribild je nutné klinické sledování. Při současném podávání s přípravkem Stribild nesmí maximální denní dávka itraconazolu překročit 200 mg/den. K odůvodnění podávání vorikonazolu současně s přípravkem Stribild se doporučuje vyhodnotit poměr přínosů a rizik.
Antimykobakteriální přípravky		
Rifabutin (150 mg obden)/elvitegravir (150 mg jednou denně)/kobicistat (150 mg jednou denně)	Současné podávání rifabutinu, který je silným induktorem enzymů CYP3A, může značně snižovat plazmatické koncentrace kobicistatu a elvitegraviru, což může vést ke ztrátě terapeutického účinku a vývoji rezistence. Rifabutin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ 25-O-desacetyl-rifabutin AUC: ↑ 525% C _{min} : ↑ 394% C _{max} : ↑ 384% Elvitegravir: AUC: ↓ 21% C _{min} : ↓ 67% C _{max} : ↔	Současné podávání přípravku Stribild a rifabutinu se nedoporučuje. Pokud je tato kombinace potřebná, je doporučená dávka rifabutinu 150 mg 3krát týdně v určené dny (například pondělí-středa-pátek). Vzhledem k očekávané zvýšené expozici desacetyl-rifabutinu je nutné zvýšené sledování s ohledem na nežádoucí účinky související s užíváním rifabutinu, včetně neutropenie a uveitidy. Další snižování dávek rifabutinu nebylo studováno. Je třeba mít na paměti, že dávka 150 mg dvakrát týdně nemusí vést k optimální expozici rifabutinu, což může mít za následek riziko rezistence na rifamycin a selhání léčby.

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na lékové hladiny Průměrná procentuální změna AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Stribild
Antivirotika k léčbě hepatitidy C (HCV)		
Ledipasvir/sofosbuvir	Nebyly studovány interakce s přípravkem Stribild. Současné podávání přípravku Stribild může vést ke zvýšené expozici tenofoviru.	Zvýšené koncentrace tenofoviru vyplývající ze současného podání přípravku Stribild a ledipasviru/sofosbuviru mohou zvyšovat nežádoucí účinky spojené s tenofovir-disoproxiem, včetně poruch funkce ledvin. Bezpečnost tenofovir-disoproxiu při použití s ledipasvirem/sofosbuvirem a přípravkem optimalizujícím farmakokinetiku (např. kobicistatem) nebyla stanovena. Jestliže nejsou k dispozici jiné alternativy, má tato kombinace být podávána s opatrností a s častým sledováním funkce ledvin (viz bod 4.4).
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg jednou denně) + elvitegravir/kobicistat (150 mg/150 mg jednou denně)	Pozorováno: Ledipasvir: AUC: ↑ 78% C _{min} : ↑ 91% C _{max} : ↑ 63% Sofosbuvir: AUC: ↑ 36% C _{min} : N/A C _{max} : ↑ 33% GS-331007 ⁵ : AUC: ↑ 44% C _{min} : ↑ 53% C _{max} : ↑ 33% Elvitegravir: AUC: ↔ C _{min} : ↑ 36% C _{max} : ↔ Kobicistat: AUC: ↑ 59% C _{min} : ↑ 325% C _{max} : ↔	

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na lékové hladiny Průměrná procentuální změna AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Stribild
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg jednou denně) + elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofovir-disoproxil (150 mg/150 mg/200 mg/245 mg jednou denně)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007⁵: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 45% Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 37% Elvitegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Kobicistat: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 71% Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 36% C_{min}: ↑ 45%	Zvýšené koncentrace tenofoviru vyplývající ze současného podání přípravku Stribild a sofosbuviru/velpatasviru mohou zvyšovat nežádoucí účinky spojené s tenofovir-disoproxilem, včetně poruch funkce ledvin. Bezpečnost tenofovir-disoproxilu při použití se sofosbuvirem/velpatasvirem a přípravkem optimalizujícím farmakokinetiku (např. kobicistatem) nebyla stanovena. Tato kombinace má být podávána s opatrností a s častým sledováním funkce ledvin (viz bod 4.4).

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na lékové hladiny Průměrná procentuální změna AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Stribild
Sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg jednou denně) ⁶ + emtricitabin/tenofovir-disoproxil (200 mg/245 mg jednou denně) ⁷	Současné podávání přípravku Stribild může vést ke zvýšené expozici tenofoviru. Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 39% C _{max} : ↑ 48% C _{min} : ↑ 47%	Zvýšené plazmatické koncentrace tenofoviru vyplývající ze současného podání přípravku Stribild a sofosbuviru/velpatasviru/voxilapr eviru mohou zvyšovat nežádoucí účinky spojené s tenofovir- disoproxilem, včetně poruch funkce ledvin. Bezpečnost tenofovir-disoproxilu při použití se sofosbuvirem/velpatasvirem/voxila previrem a přípravkem optimalizujícím farmakokinetiku (např. kobicistatem) nebyla stanovena.
Sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir (400 mg/100 mg/ 100 mg+100 mg jednou denně) ⁶ + elvitegravir/kobicistat (150 mg/150 mg jednou denně) ⁸	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 27% C _{min} : N/A GS-331007 ⁵ : AUC: ↑ 43% C _{max} : ↔ C _{min} : N/A Velpatasvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 46% Voxilaprevir: AUC: ↑ 171% C _{max} : ↑ 92% C _{min} : ↑ 350% Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 32% Kobicistat: AUC: ↑ 50% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 250%	Tato kombinace má být podávána s opatrností a s častým sledováním funkce ledvin (viz bod 4.4).

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na lékové hladiny Průměrná procentuální změna AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Stribild
Nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (NRTI)		
Didanosin	Současné podávání tenofovir-disoproxil a didanosinu má za následek 40–60% zvýšení systémové expozice didanosinu.	Současné podávání přípravku Stribild a didanosinu se nedoporučuje. Zvýšená systémová expozice didanosinu může zvýšit riziko nežádoucích účinků spojených s užíváním didanosinu. Vzácně byly zaznamenány případy pankreatitidy a laktátové acidózy, někdy fatální. Současné podávání tenofovir-disoproxil a didanosinu v denní dávce 400 mg bylo spojováno s významným snížením počtu buněk CD4, pravděpodobně z důvodu intracelulární interakce zvyšující hladinu fosforylovaného (tj. aktivního) didanosinu. Snížení dávky didanosinu na 250 mg současně podávané s tenofovir-disoproxiem mělo za následek vysoký výskyt virologického selhání v rámci několika testovaných kombinací léčby infekce HIV-1. V případě zahájení podávání přípravku Stribild pacientům dříve léčeným didanosinem nebo vysazení přípravku Stribild a přechodu na režim obsahující didanosin se však může vyskytnout krátké období, po které jsou měřitelné plazmatické hladiny didanosinu a tenofoviru.
Makrolidová antibiotika		
Klarithromycin	Nebyly studovány interakce s žádnou složkou přípravku Stribild. Koncentrace klarithromycinu a/nebo kobicistatu mohou být při současném podávání s přípravkem Stribild změněny.	Není nutná žádná úprava dávkování klarithromycinu u pacientů s normální nebo mírně sníženou funkcí ledvin (ClCr 60-90 ml/min). U pacientů s ClCr < 90 ml/min se doporučuje klinické sledování. U pacientů s ClCr < 60 ml/min je nutno zvážit jinou antibakteriální léčbu.
Telithromycin	Nebyly studovány interakce s žádnou složkou přípravku Stribild. Koncentrace telithromycinu a/nebo kobicistatu mohou být při současném podávání s přípravkem Stribild změněny.	Při současném podávání s přípravkem Stribild se doporučuje klinické sledování.

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na lékové hladiny Průměrná procentuální změna AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Stribild
GLUKOKORTIKOIDY		
Kortikosteroidy		
Kortikosteroidy jsou primárně metabolizovány CYP3A (včetně betamethasonu, budesonidu, flutikasonu, mometasonu, prednisonu, triamcinolonu).	Nebyly studovány interakce s žádnou složkou přípravku Stribild. Plazmatické koncentrace těchto léčivých látek mohou být zvýšené při současném podávání přípravku Stribild, což má za následek snížení sérových koncentrací kortizolu.	Souběžné užívání přípravku Stribild a kortikosteroidů, které jsou metabolizovány CYP3A (např. flutikason-propionátu nebo jiných kortikosteroidů pro intranazální nebo inhalační podání) může zvýšit riziko rozvoje systémových nežádoucích účinků kortikosteroidů, včetně Cushingova syndromu a adrenální suprese. Souběžné podávání s kortikosteroidy metabolizovanými CYP3A se nedoporučuje, pokud možný přínos pro pacienta nepřeváží riziko. V takovém případě je třeba pacienty sledovat z hlediska systémových nežádoucích účinků kortikosteroidů. Má se zvážit používání alternativních kortikosteroidů, které jsou méně závislé na metabolismu CYP3A, např. beklometasonu pro intranazální nebo inhalační podání, a to zejména při dlouhodobém používání. Při souběžném podávání s kortikosteroidy aplikovanými na kůži citlivými na inhibici CYP3A, viz souhrn údajů o přípravku pro daný kortikosteroid pro podmínky nebo použití, které zvyšují jeho systémovou absorpci.

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na lékové hladiny Průměrná procentuální změna AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Stribild
LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY nebo PERORÁLNÍ DOPLŇKY STRAVY OBSAHUJÍCÍ POLYVALENTNÍ KATIONTY (např. Mg, Al, Ca, Fe, Zn)		
Antacidum obsahující hořčík/hliník ve formě suspenze (jednorázová dávka 20 ml)/elvitegravir (jednorázová dávka 50 mg)/ritonavir (jednorázová dávka 100 mg)	Elvitegravir (antacidum ve formě suspenze podané za ± 2 hodiny): AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Elvitegravir (simultánní podání): AUC: ↓ 45% C_{min}: ↓ 41% C_{max}: ↓ 47% Při podávání spolu s antacidy jsou plazmatické koncentrace elvitegraviru sníženy v důsledku lokální tvorby komplexů v gastrointestinálním traktu, nikoli v důsledku změn žaludečního pH.	Doporučuje se odstup alespoň 4 hodiny mezi podáním přípravku Stribild a antacid, léčivých přípravků nebo perorálních doplňků stravy obsahujících polyvalentní kationty. Informace o jiných přípravcích snižujících žaludeční kyselost (např. antagonistech receptorů H₂ a inhibitech protonové pumpy) viz bod Studie provedené s jinými léčivými přípravky.
Doplňky s vápníkem nebo železem (včetně multivitaminů) Jiná antacida obsahující kationty Laxativa obsahující kationty Sukralfát Pufrované léčivé přípravky	Nebyly studovány interakce s žádnou složkou přípravku Stribild. Předpokládá se, že při podávání s antacidy, léčivými přípravky nebo perorálními doplňky stravy obsahujícími polyvalentní kationty jsou plazmatické koncentrace elvitegraviru sníženy v důsledku lokální tvorby komplexů v gastrointestinálním traktu, nikoli v důsledku změn žaludečního pH.	
PERORÁLNÍ ANTIDIABETIKA		
Metformin	Nebyly studovány interakce s žádnou složkou přípravku Stribild. Kobicistat reverzibilně inhibuje MATE1 a při současném podávání s přípravkem Stribild mohou být koncentrace metforminu zvýšeny.	U pacientů užívajících přípravek Stribild se doporučuje pečlivé sledování a úprava dávkování metforminu.

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na lékové hladiny Průměrná procentuální změna AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Stribild
NARKOTICKÁ ANALGETIKA		
Methadon/elvitegravir/kobicistat	Methadon: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Kobicistat: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Elvitegravir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Není nutná žádná úprava dávkování methadonu.
Methadon/tenofovir-disoproxil	Methadon: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	
Buprenorfin/naloxon/ Elvitegravir/kobicistat	Buprenorfin: AUC: ↑ 35% C _{min} : ↑ 66% C _{max} : ↔ Naloxon: AUC: ↓ 28% C _{max} : ↓ 28% Kobicistat: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Elvitegravir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Není nutná žádná úprava dávkování buprenorfinu/naloxonu.

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na lékové hladiny Průměrná procentuální změna AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Stribild
PERORÁLNÍ ANTIKONCEPCE		
Drospirenon/ethinylestradiol (3 mg/0,02 mg jednorázová dávka)/kobicistat (150 mg jednou denně)	Nebyly studovány interakce s přípravkem Stribild. Očekávané Drospirenon: AUC: ↑	Plazmatické koncentrace drospirenonu se mohou zvýšit při současné podávání s přípravky obsahujícími kobicistat. Kvůli možné hyperkalemii se doporučuje klinické sledování.
Norgestimát (0,180/0,215 mg jednou denně) /ethinylestradiol (0,025 mg jednou denně)/ elvitegravir (150 mg jednou denně)/kobicistat (150 mg jednou denně) ⁴	Norgestimát: AUC: ↑ 126% C _{min} : ↑ 167% C _{max} : ↑ 108% Ethinylestradiol: AUC: ↓ 25% C _{min} : ↓ 44% C _{max} : ↔ Elvitegravir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Při současném podávání přípravku Stribild a hormonálního antikoncepčního přípravku je nutná zvýšená opatrnost. Hormonální antikoncepční přípravek má obsahovat nejméně 30 µg ethinylestradiolu a drospirenon nebo norgestimát jako progestogen nebo pacientky mají používat jinou dostupnou spolehlivou metodu antikoncepce (viz body 4.4 a 4.6). Dlouhodobé účinky značného zvýšení expozice progestogenu nejsou známy.
ANTIARYTMIKA		
Digoxin (0,5 mg jednorázová dávka)/kobicistat (150 mg více dávky)	Digoxin: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 41%	V případě kombinace s přípravkem Stribild se doporučuje sledovat hladiny digoxinu.
Disopyramid Flekainid Systémově podávaný lidokain Mexiletin Propafenon	Nebyly studovány interakce s žádnou složkou přípravku Stribild. Koncentrace těchto antiarytmik mohou být při současném podávání s kobicistatem zvýšeny.	Při současném podávání s přípravkem Stribild je nutná opatrnost a doporučuje se klinické sledování.
ANTIHYPERTENZIVA		
Metoprolol Timolol	Nebyly studovány interakce s žádnou složkou přípravku Stribild. Koncentrace beta-blokátorů mohou být při současném podávání s kobicistatem zvýšeny.	Při současném podávání těchto látek s přípravkem Stribild se doporučuje klinické sledování a může být nutné snížení dávky.
Amlodipin Diltiazem Felodipin Nikardipin Nifedipin Verapamil	Nebyly studovány interakce s žádnou složkou přípravku Stribild. Koncentrace blokátorů kalciových kanálů mohou být při současném podávání s kobicistatem zvýšeny.	Při současném podávání těchto léčivých přípravků s přípravkem Stribild se doporučuje klinické sledování terapeutických a nežádoucích účinků.
ANTAGONISTÉ ENDOTELINOVÝCH RECEPTORŮ		
Bosentan	Nebyly studovány interakce s žádnou složkou přípravku Stribild. Současné podávání s přípravkem Stribild může vést ke sníženým expozicím elvitegraviru a/nebo kobicistatu, ztrátě terapeutického účinku a vývoji rezistence.	Má se zvážit podávání jiných antagonistů endotelinových receptorů.

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na lékové hladiny Průměrná procentuální změna AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Stribild
ANTIKOAGULANCIA		
Dabigatran	Nebyly studovány interakce s žádnou složkou přípravku Stribild. Současné podávání s přípravkem Stribild může zvýšit plazmatické koncentrace dabigatranu s podobnými účinky jako u jiných silných inhibitorů P-gp.	Současné podávání přípravku Stribild s dabigatranem je kontraindikováno.
Apixaban Rivaroxaban Edoxaban	Nebyly studovány interakce s žádnou složkou přípravku Stribild. Současné podávání s přípravkem Stribild může mít za následek zvýšení plazmatických koncentrací DOAC, což může vést ke zvýšenému riziku krvácení.	Současné podávání apixabanu, rivaroxabanu nebo edoxabanu s přípravkem Stribild se nedoporučuje.
Warfarin	Nebyly studovány interakce s žádnou složkou přípravku Stribild. Koncentrace warfarinu mohou být ovlivněny při současném podávání s přípravkem Stribild.	Při současném podávání s přípravkem Stribild se doporučuje sledování hodnot mezinárodního normalizovaného poměru (<i>international normalised ratio</i> , INR). INR má být dále sledován během prvních týdnů po ukončení léčby přípravkem Stribild.
ANTIAGREGANCIA		
Klopidogrel	Nebyly studovány interakce s žádnou složkou přípravku Stribild. Předpokládá se, že současné podávání klopidogrelu s kobicistatem snižuje plazmatické koncentrace aktivního metabolitu klopidogrelu, což může snižovat antiagregační aktivitu klopidogrelu.	Současné podávání klopidogrelu s přípravkem Stribild se nedoporučuje.
Prasugrel	Nebyly studovány interakce s žádnou složkou přípravku Stribild. Nepředpokládá se, že by přípravek Stribild měl klinicky relevantní účinek na plazmatické koncentrace aktivního metabolitu prasugrelu.	Není nutná žádná úprava dávkování prasugrelu.

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na lékové hladiny Průměrná procentuální změna AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Stribild
ANTI-KONVULZIVA		
Karbamazepin (200 mg dvakrát denně)/elvitegravir (150 mg jednou denně)/kobicistat (150 mg jednou denně)	Současné podávání karbamazepinu, který je silným induktorem enzymů CYP3A, může značně snižovat plazmatické koncentrace kobicistatu a elvitegraviru, což může vést ke ztrátě terapeutického účinku a vývoji rezistence. Karbamazepin: AUC: ↑ 43% C_{min}: ↑ 51% C_{max}: ↑ 40% Elvitegravir: AUC: ↓ 69% C_{min}: ↓ 97% C_{max}: ↓ 45% Kobicistat: AUC: ↓ 84% C_{min}: ↓ 90% C_{max}: ↓ 72% Karbamazepin-10,11-epoxid: AUC: ↓ 35% C_{min}: ↓ 41% C_{max}: ↓ 27%	Současné podávání přípravku Stribild s karbamazepinem, fenobarbitalem nebo fenytoinem je kontraindikováno (viz bod 4.3).
INHALAČNĚ PODÁVANÍ BETA AGONISTÉ		
Salmeterol	Nebyly studovány interakce s žádnou složkou přípravku Stribild. Současné podávání s přípravkem Stribild může vést ke zvýšeným plazmatickým koncentracím salmeterolu, což je spojeno s možností vzniku závažných a/nebo život ohrožujících nežádoucích účinků.	Současné podávání přípravku Stribild a salmeterolu se nedoporučuje.
INHIBITORY HMG CO-A REDUKTÁZY		
Rosuvastatin (10 mg jednorázová dávka)/elvitegravir (150 mg jednorázová dávka)/kobicistat (150 mg jednorázová dávka)	Elvitegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Rosuvastatin: AUC: ↑ 38% C_{min}: N/A C_{max}: ↑ 89%	Při podávání s elvitegravirem a kobicistatem se koncentrace rosuvastatinu přechodně zvyšují. Při podávání rosuvastatinu v kombinaci s přípravkem Stribild nejsou nutné úpravy dávkování.
Atorvastatin (10 mg jednorázová dávka)/elvitegravir (150 mg jednou denně)/kobicistat (150 mg jednou denně)/emtricitabin (200 mg jednou denně)/tenofovir-alafenamid (10 mg jednou denně)	Atorvastatin: AUC: ↑160% C_{min}: NC C_{max}: ↑132% Elvitegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔	Koncentrace atorvastatinu se zvyšují při současném podávání s elvitegravirem a kobicistatem. Začíná se na nejnížší možné dávce atorvastatinu za pečlivého sledování při současném podávání přípravku Stribild.

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na lékové hladiny Průměrná procentuální změna AUC, C_{max}, C_{min}¹	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Stribild
Pitavastatin	Nebyly studovány interakce s žádnou složkou přípravku Stribild. Koncentrace pitavastatinu mohou být při současném podávání s elvitegravirem a kobicistatem zvýšeny.	Při současném podávání přípravku Stribild s pitavastatinem je nutná opatrnost.
Pravastatin Fluvastatin	Nebyly studovány interakce s žádnou složkou přípravku Stribild. Při současném podávání s elvitegravirem a kobicistatem se očekává přechodně zvýšení koncentrace těchto inhibitorů HMG Co-A reduktázy.	Při podávání v kombinaci s přípravkem Stribild nejsou nutné úpravy dávkování.
Lovastatin Simvastatin	Nebyly studovány interakce s žádnou složkou přípravku Stribild.	Současné podávání přípravku Stribild s lovastatinem a simvastatinem je kontraindikováno (viz bod 4.3).
<i>INHIBITORY FOSFODIESTERÁZY TYPU 5 (PDE-5)</i>		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Nebyly studovány interakce s žádnou složkou přípravku Stribild. Inhibitory PDE-5 jsou primárně metabolizovány enzymy CYP3A. Současné podávání s přípravkem Stribild může vést ke zvýšeným plazmatickým koncentracím sildenafilu a tadalafilu, které mohou mít za následek výskyt nežádoucích účinků těchto inhibitorů PDE-5.	Současné podávání přípravku Stribild a sildenafilu k léčbě plicní arteriální hypertenze je kontraindikováno. Při současném podávání přípravku Stribild a tadalafilu k léčbě plicní arteriální hypertenze je nutná opatrnost, včetně zvažování snížení dávky. Při léčbě erektilní dysfunkce se doporučuje podat současně s přípravkem Stribild jednu dávku sildenafilu nejvýše 25 mg za 48 hodin, jednu dávku vardenafilu nejvýše 2,5 mg za 72 hodin, nebo jednu dávku tadalafilu nejvýše 10 mg za 72 hodin.
<i>ANTIDEPRESIVA</i>		
Escitalopram Trazodon	Nebyly studovány interakce s žádnou složkou přípravku Stribild. Koncentrace trazodonu mohou být při současném podávání s kobicistatem zvýšeny.	Doporučuje se pečlivá titrace dávkování antidepresiva a sledování odpovědi na antidepresivum.
<i>IMUNOSUPRESIVA</i>		
Cyklosporin Sirolimus Takrolimus	Nebyly studovány interakce s žádnou složkou přípravku Stribild. Koncentrace těchto imunosupresiv mohou být při současném podávání s kobicistatem zvýšeny.	Při současném podávání s přípravkem Stribild se doporučuje terapeutické sledování.

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na lékové hladiny Průměrná procentuální změna AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Stribild
SEDATIVA/HYPNOTIKA		
Buspiron Klorazepát Diazepam Estazolam Flurazepam Perorálně podávaný midazolam Triazolam Zolpidem	Nebyly studovány interakce s žádnou složkou přípravku Stribild. Midazolam a triazolam jsou primárně metabolizovány enzymy CYP3A. Současné podávání s přípravkem Stribild může vést ke zvýšeným plazmatickým koncentracím těchto léků, což je spojeno s možností vzniku závažných a/nebo život ohrožujících nežádoucích účinků.	Současné podávání přípravku Stribild a perorálně podávaného midazolamu a triazolamu je kontraindikováno (viz bod 4.3). U jiných sedativ/hypnotik může být nutné snížení dávky a doporučuje se sledování koncentrace.
ANTIURETIKA		
Kolchicin	Nebyly studovány interakce s žádnou složkou přípravku Stribild. Současné podávání s přípravkem Stribild může vést ke zvýšeným plazmatickým koncentracím tohoto léku.	Může být nutné snížení dávky kolchicinu. Stribild se nemá podávat současně s kolchicinem pacientům s poruchou funkce ledvin nebo jater.

N/A = Neuplatňuje se.

NC = Nepočítá se

DOAC = Přímá perorální antikoagulační.

¹ V případě, že jsou k dispozici údaje ze studií lékových interakcí.

² Studie provedené s použitím elvitegraviru potencionovaného ritonavirem.

³ Jedná se o léky jedné skupiny, kde lze předpokládat podobné interakce.

⁴ Studie provedená s použitím přípravku Stribild.

⁵ Hlavní cirkulující metabolit sofosbuviru.

⁶ Studie provedená s přidáním voxilapreviru v dávce 100 mg k dosažení expozic voxilapreviru předpokládaných u pacientů infikovaných HCV.

⁷ Studie provedená s emtricitabinem/tenofovir-disoproxiem + darunavirem (800 mg) + ritonavirem (100 mg).

⁸ Studie provedená s fixní dávkou elvitegraviru/kobicistatu/emtricitabinu/tenofovir-alafenamidu v kombinované tabletě.

Studie provedené s jinými léčivými přípravky

Na základě studií lékových interakcí provedených se složkami přípravku Stribild nebyly zaznamenány ani se neočekávají žádné klinicky významné lékové interakce mezi složkami přípravku Stribild a následujícími léčivými přípravky: entekavir, famciklovir, famotidin, omeprazol, ribavirin a sertralin.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/antikoncepce u mužů a žen

Používání přípravku Stribild musí být provázeno používáním účinné antikoncepce (viz bod 4.5).

Těhotenství

Údaje o podávání přípravku Stribild těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici (méně než 300 ukončených těhotenství). Údaje získané z velkého souboru těhotných žen (více než 1 000 ukončených těhotenství) však nenaznačují žádné malformační účinky nebo fetální/neonatální toxicitu spojené s emtricitabinem a tenofovir-disoproxiem.

Studie na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky projevující se reprodukční toxicitou (viz bod 5.3).

Bylo prokázáno, že při léčbě kobicistatem a elvitegravirem v průběhu druhého a třetího trimestru těhotenství dochází k nižším expozicím elvitegraviru (viz bod 5.2). Hladiny kobicistatu klesají a nemusí docházet k jeho dostatečnému posilujícímu účinku (tzv. *boosting*). Výrazné snížení expozice

elvitegraviru může způsobit virologické selhání a zvýšené riziko přenosu infekce HIV z matky na dítě. Léčba přípravkem Stribild proto nemá být zahajována v průběhu těhotenství. Ženy, které při léčbě přípravkem Stribild otěhotní, mají být převedeny na alternativní režim (viz bod 4.4).

Kojení

Není známo, zda se elvitegravir nebo kobicistat vylučují do lidského mateřského mléka. Bylo prokázáno, že se emtricitabin a tenofovir vylučují do lidského mateřského mléka. Studie na zvířatech prokázaly vylučování elvitegraviru, kobicistatu a tenofoviru do mateřského mléka. Informace o účincích elvitegraviru, kobicistatu, emtricitabinu a tenofovir-disoproxilu na novorozence/kojence jsou nedostatečné. Proto se přípravek Stribild během kojení nemá podávat.

Aby se zabránilo přenosu infekce HIV na kojené dítě, doporučuje se, aby ženy infikované HIV nekojily své děti.

Fertilita

O účincích přípravku Stribild na fertilitu nejsou k dispozici žádné údaje. Studie na zvířatech nenaznačují škodlivé účinky elvitegraviru, kobicistatu, emtricitabinu nebo tenofovir-disoproxilu na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Stribild nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienti mají být informováni o tom, že při léčbě přípravkem Stribild byly zaznamenány závratě, únava a insomnie.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky, které možná nebo pravděpodobně souvisejí s přípravkem Stribild, v klinických studiích s dosud neléčenými dospělými pacienty byly v průběhu 144 týdnů nauzea (16 %) a průjem (12 %).

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky souvisejícími s přípravkem Stribild v klinických studiích s dospělými pacienty s virovou supresí byly v průběhu 48 týdnů nauzea (3 % až 5 %) a únava (6 %).

U pacientů užívajících tenofovir-disoproxil byly hlášeny vzácné případy poruch funkce ledvin, selhání ledvin a méně časté případy proximální renální tubulopatie (včetně Fanconiho syndromu), které někdy vedly ke kostním abnormalitám (občas přispívajícím k frakturám). U pacientů užívajících přípravek Stribild se doporučuje sledování funkce ledvin (viz bod 4.4).

Přerušení léčby přípravkem Stribild může být u pacientů současně infikovaných HIV a HBV spojeno s těžkou akutní exacerbací hepatitidy (viz bod 4.4).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky z klinických studií fáze 3 GS-US-236-0102 a GS-US-236-0103 související s léčbou přípravkem Stribild a nežádoucí účinky související s léčbou emtricitabinem a tenofovir-disoproxilem při použití s jinými antiretrovirovými na základě zkušeností z klinických studií a zkušeností získaných po uvedení na trh jsou uvedeny v tabulce 2 dále, kde jsou rozděleny podle orgánových systémů a nejvyšší pozorované frekvence. V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti. Frekvence jsou definovány jako velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$) nebo vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$).

Tabulka 2: Tabulkový přehled nežádoucích účinků souvisejících s přípravkem Stribild na základě zkušeností z klinických studií fáze 3 GS-US-236-0102 a GS-US-236-0103 a nežádoucích účinků souvisejících s léčbou emtricitabinem a tenofovir-disoproxilem při použití s jinými antiretrovirovými na základě zkušeností z klinických studií a po uvedení na trh

Frekvence	Nežádoucí účinek
<i>Poruchy krve a lymfatického systému:</i>	
Časté:	neutropenie ¹
Méně časté:	anemie ^{1,2}
<i>Poruchy imunitního systému:</i>	
Časté:	alergické reakce ¹
<i>Poruchy metabolismu a výživy:</i>	
Velmi časté:	hypofosfatemie ^{1,3}
Časté:	hyperglykemie ¹ , hypertriacylglycerolemie ¹ , snížená chuť k jídlu
Méně časté:	hypokalemie ^{1,3}
Vzácné:	laktátová acidóza ¹
<i>Psychiatrické poruchy:</i>	
Časté:	insomnie, abnormální sny
Méně časté:	sebevražedné myšlenky a pokusy (u pacientů s anamnézou deprese nebo psychiatrického onemocnění), deprese
<i>Poruchy nervového systému:</i>	
Velmi časté:	bolest hlavy, závratě
<i>Gastrointestinální poruchy:</i>	
Velmi časté:	průjem, zvracení, nauzea
Časté:	zvýšení hladiny amylázy včetně zvýšení hladiny pankreatické amylázy ¹ , zvýšení hladiny sérové lipázy ¹ , bolest břicha, dyspepsie, zácpa, břišní distenze ¹ , flatulence
Méně časté:	pankreatitida ¹
<i>Poruchy jater a žlučových cest:</i>	
Časté:	zvýšení hladin aminotranferáz ¹ , hyperbilirubinemie ¹
Vzácné:	jaterní steatóza ¹ , hepatitida ¹
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně:</i>	
Velmi časté:	vyrážka
Časté:	vezikulobulózní vyrážka ¹ , pustulózní vyrážka ¹ , makulopapulózní vyrážka ¹ , svědění ¹ , kopřivka ¹ , změna barvy kůže (zvýšená pigmentace) ^{1,2}
Méně časté:	angioedém ¹
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:</i>	
Velmi časté:	zvýšení hladiny kreatininu ¹
Časté:	snížení kostní hustoty
Méně časté:	rhabdomyolýza ^{1,3} , svalová slabost ^{1,3}
Vzácné:	osteomalacie (projevující se jako bolest kostí a občas přispívající k frakturám) ^{1,3,5} , myopatie ^{1,3}
<i>Poruchy ledvin a močových cest:</i>	
Časté:	zvýšená koncentrace kreatininu v krvi ⁴
Méně časté:	selhání ledvin ⁴ , proximální renální tubulopatie, včetně získaného Fanconiho syndromu ⁴ , proteinurie
Vzácné:	akutní tubulární nekróza ¹ , nefritida (včetně akutní intersticiální nefritidy) ^{1,5} , nefrogenní diabetes insipidus ¹
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:</i>	
Velmi časté:	astenien ¹
Časté:	bolest ¹ , únava

¹ Tento nežádoucí účinek nebyl pozorován v klinických studiích fáze 3 u přípravku Stribild, ale byl identifikován v klinických studiích nebo ze zkušeností po uvedení na trh u emtricitabinu nebo tenofovir-disoproxilu při použití s jinými antiretrovirovými.

² Při podávání emtricitabinu pediatrickým pacientům byla častá anemie a velmi častá změna barvy kůže (zvýšená pigmentace).

³ Tento nežádoucí účinek může vzniknout jako následek proximální renální tubulopatie. Pokud toto onemocnění není přítomno, není považován za kauzálně související s podáváním tenofovir-disoproxilu.

⁴ Podrobnosti viz bod 4.8, *Popis vybraných nežádoucích účinků*.

- ⁵ Tento nežádoucí účinek byl identifikován po uvedení na trh u emtricitabinu nebo tenofovir-disoproxil, avšak v randomizovaných kontrolovaných klinických studiích u dospělých nebo klinických studiích s emtricitabinem u dětských HIV pacientů nebo v randomizovaných kontrolovaných klinických studiích s tenofovir-disoproxilem nebo rozšířeném programu s přístupem k tenofovir-disoproxil pozorován nebyl. Kategorie frekvence byla odhadnuta podle statistického výpočtu založeného na celkovém počtu pacientů, kteří užívali emtricitabin v randomizovaných kontrolovaných klinických studiích (n = 1 563) nebo tenofovir-disoproxil v randomizovaných kontrolovaných klinických studiích a rozšířeném programu s přístupem k tenofovir-disoproxil (n = 7 319).

Popis vybraných nežádoucích účinků

Porucha funkce ledvin

Proximální renální tubulopatie se obecně vyřešila nebo zlepšila po ukončení léčby tenofovir-disoproxilem. U některých pacientů však nedošlo k úplnému poklesu clearance kreatininu i přes přerušení léčby tenofovir-disoproxilem. U pacientů s rizikem poruchy funkce ledvin (jako jsou pacienti s výchozími renálními rizikovými faktory, pokročilým onemocněním HIV nebo pacienti léčení současně nefrotoxickými léky) existuje zvýšené riziko neúplného obnovení funkce ledvin i přes ukončení léčby tenofovir-disoproxilem (viz bod 4.4).

V klinických studiích s přípravkem Stribild po dobu 144 týdnů přerušilo užívání studovaného léku kvůli renálním nežádoucím účinkům 13 (1,9 %) pacientů ve skupině s přípravkem Stribild (n = 701) a 8 (2,3 %) pacientů ve skupině s ATV/r+ FTC/tenofovir-disoproxilem (n = 355). Z těchto přerušení léčby došlo během prvních 48 týdnů k 7 případům ve skupině s přípravkem Stribild a k 1 případu ve skupině s ATV/r+FTC/tenofovir-disoproxilem. Typy renálních nežádoucích účinků pozorované u přípravku Stribild byly konzistentní s předchozí zkušeností s tenofovir-disoproxilem. U 4 (0,6 %) z pacientů užívajících přípravek Stribild se vyvinuly laboratorní nálezy konzistentní s proximální tubulopatií, což vedlo k přerušení léčby přípravkem Stribild během prvních 48 týdnů. Od 48. do 144. týdne nebyly hlášeny žádné další případy proximální renální tubulární dysfunkce. Celkem 2 z těchto 4 pacientů měli ve výchozím stavu poruchu funkce ledvin (tj. odhadovanou clearance kreatininu nižší než 70 ml/min). Laboratorní nálezy u těchto 4 pacientů se známkami proximální tubulopatie se zlepšily po přerušení léčby přípravkem Stribild bez klinických následků, avšak k jejich úplnému ústupu nedošlo u všech pacientů. Tři (0,8 %) pacienti, kteří užívali ATV/r+FTC/tenofovir-disoproxil, měli laboratorní nálezy konzistentní s proximální renální tubulární dysfunkcí vedoucí k přerušení léčby pomocí ATV/r+FTC/tenofovir-disoproxil po 96. týdnu (viz bod 4.4).

Bylo prokázáno, že kobicistat, který je složkou přípravku Stribild, snižoval odhadovanou clearance kreatininu inhibicí tubulární sekrece kreatininu, aniž by ovlivňoval glomerulární funkci ledvin. Ve studiích GS-US-236-0102 a GS-US-236-0103 docházelo k poklesu odhadované clearance kreatininu brzy po zahájení léčby přípravkem Stribild s následnou stabilizací. Průměrná změna odhadované glomerulární filtrace (*estimated glomerular filtration rate*, eGFR) podle metody Cockcrofta a Gaulta byla po 144 týdnech léčby $-14,0 \pm 16,6$ ml/min pro Stribild, $-1,9 \pm 17,9$ ml/min pro EFV/FTC/tenofovir-disoproxil a $-9,8 \pm 19,4$ ml/min pro ATV/r+FTC/tenofovir-disoproxil.

Laktátová acidóza

Byly hlášeny případy laktátové acidózy u tenofovir-disoproxil podávaného samostatně nebo v kombinaci s jinými antiretrovirovými léky. Pacienti s predispozičními faktory, jako jsou pacienti s dekompenzovaným jaterním onemocněním nebo pacienti užívající současně podávané léky, o nichž je známo, že vyvolávají laktátovou acidózu, jsou ve zvýšené míře ohroženi závažnou laktátovou acidózou během léčby tenofovir-disoproxilem, včetně fatálních následků.

Metabolické parametry

Během antiretrovirové léčby může dojít ke zvýšení tělesné hmotnosti a hladiny lipidů a glukosy v krvi (viz bod 4.4).

Syndrom imunitní reaktivity

Při zahájení CART se u pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout závažná reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní infekce. Byl také hlášen výskyt autoimunitních onemocnění (jako jsou Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida); hlášená doba do

nástupu je však variabilnější a tyto příhody mohou nastat mnoho měsíců po zahájení léčby (viz bod 4.4).

Osteonekróza

Byly hlášeny případy osteonekrózy, a to především u pacientů s obecně známými rizikovými faktory, s pokročilým onemocněním HIV nebo při dlouhodobé expozici CART. Jejich frekvence není známa (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Studie s přípravkem Stribild

Bezpečnost přípravku Stribild byla hodnocena po dobu 48 týdnů v otevřené klinické studii (GS-US-236-0112, viz bod 5.1) u 50 dosud neléčených pediatrických pacientů infikovaných HIV-1 ve věku 12 až <18 let. V této studii byl bezpečnostní profil přípravku Stribild podobný jako u dospělých (viz bod 4.8, *Tabulkový přehled nežádoucích účinků*). U 50 pediatrických pacientů léčených přípravkem Stribild bylo průměrné zvýšení BMD v 48. týdnu oproti výchozí hodnotě +0,68 % pro bederní páteř a +0,77 % pro celé tělo kromě hlavy. Průměrné změny Z-skóre BMD (upraveného s ohledem na výšku a věk) v 48. týdnu oproti výchozí hodnotě byly -0,09 pro bederní páteř a -0,12 pro celé tělo bez hlavy.

Studie s emtricitabinem

Vyhodnocení nežádoucích účinků souvisejících emtricitabinem je založeno na zkušenosti ze tří pediatrických studií (n=169), kdy dosud neléčení (n=123) a již léčení (n=46) pediatričtí pacienti ve věku 4 měsíce až 18 let infikovaní HIV byli léčení emtricitabinem v kombinaci s dalšími antiretroviroty. Kromě nežádoucích účinků hlášených u dospělých se v klinických studiích u pediatrických pacientů častěji než u dospělých vyskytovaly anémie (9,5 %) a změna barvy kůže (31,8 %) (viz bod 4.8, *Tabulkový přehled nežádoucích účinků*).

Studie s tenofovir-disoproxilem

Vyhodnocení nežádoucích účinků souvisejících s tenofovir-disoproxilem je založeno na dvou randomizovaných studiích (studie GS-US-104-0321 a GS-US-104-0352) u 184 pediatrických pacientů infikovaných HIV-1 (ve věku 2 až < 18 let), kteří byli po dobu 48 týdnů léčení tenofovir-disoproxilem (n=93) nebo placebem/aktivním komparátorem (n=91) v kombinaci s dalšími antiretroviroty (viz bod 5.1). Nežádoucí účinky zjištěné u pediatrických pacientů léčených tenofovir-disoproxilem odpovídaly nežádoucím účinkům zjištěným v klinických studiích tenofovir-disoproxilu u dospělých (viz bod 4.8 *Tabulkový přehled nežádoucích účinků* a bod 5.1).

U pediatrických pacientů bylo hlášeno snížení BMD. U dospívajících infikovaných HIV-1 (ve věku 12 až <18 let) byla Z-skóre BMD zjištěná u pacientů, jimž byl podáván tenofovir-disoproxil, nižší než Z-skóre BMD zjištěná u pacientů, kteří užívali placebo. U dětí infikovaných HIV-1 (ve věku 2 roky až 15 let) byla Z-skóre BMD zjištěná u pacientů, kteří byli převedeni na tenofovir-disoproxil, nižší než Z-skóre BMD zjištěná u pacientů, kteří byli nadále léčení režimem obsahujícím stavudin nebo zidovudin (viz body 4.4 a 5.1).

Ve studii GS-US-104-0352 bylo 89 pediatrických pacientů, jejichž medián věku byl 7 let (rozmezí 2 roky až 15 let), vystaveno tenofovir-disoproxilu po dobu, jejíž medián byl 331 týdnů. Osm z 89 pacientů (9,0 %) ukončilo léčbu hodnoceným přípravkem kvůli renálním nežádoucím účinkům. Pět pacientů (5,6 %) mělo laboratorní výsledky klinicky odpovídající proximální renální tubulopatii; 4 z nich léčbu tenofovir-disoproxilem ukončili. Sedm pacientů mělo odhadované hodnoty rychlosti glomerulární filtrace (GFR) v rozmezí 70 až 90 ml/min/1,73 m². U 3 z těchto pacientů došlo během léčby ke klinicky významnému poklesu odhadované GFR, která se zlepšila po přerušení léčby tenofovir-disoproxilem.

Pro děti mladší 12 let neexistuje dostatek údajů o bezpečnosti. Podávání přípravku Stribild této populaci se nedoporučuje (viz bod 4.2).

Další zvláštní populace

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Protože tenofovir-disoproxil může být nefrotoxický, u všech dospělých s poruchou funkce ledvin léčených přípravkem Stribild se doporučuje pečlivé sledování funkce ledvin (viz body 4.2, 4.4 a 5.2). Použití přípravku Stribild u pediatrických pacientů s poruchou funkce ledvin se nedoporučuje (viz body 4.2 a 4.4).

Exacerbace hepatitidy po přerušení léčby

U pacientů infikovaných HIV a souběžně infikovaných HBV se po přerušení léčby objevily klinické i laboratorní příznaky hepatitidy (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.**

4.9 Předávkování

Pokud dojde k předávkování, musí být u pacienta sledovány příznaky toxicity (viz bod 4.8) a v případě potřeby zahájena standardní podpůrná léčba.

Na předávkování přípravkem Stribild neexistuje žádné specifické antidotum. Jelikož se elvitegravir a kobicistat silně vážou na plazmatické proteiny, je nepravděpodobné, že by šlo elvitegravir a kobicistat ve významné míře odstranit hemodialýzou nebo peritoneální dialýzou. Až 30 % dávky emtricitabinu a přibližně 10 % dávky tenofoviru může být odstraněno hemodialýzou. Není známo, zda mohou být emtricitabin nebo tenofovir odstraněny peritoneální dialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotika pro systémovou aplikaci; antivirotika k léčbě infekce HIV, kombinace. ATC kód: J05AR09

Mechanismus účinku a farmakodynamické účinky

Elvitegravir je inhibitor HIV-1 integrázy (*integrase strand transfer inhibitor*, INSTI). Integráza je enzym kódovaný HIV-1, který je nezbytný pro virovou replikaci. Inhibice integrázy brání integraci DNA HIV-1 do genomové DNA hostitele, čímž zabraňuje tvorbě proviru HIV-1 a šíření virové infekce.

Kobicistat je selektivní inhibitor mechanismu účinku cytochromů P450 z podskupiny enzymů CYP3A. Inhibice metabolismu zprostředkovaného CYP3A způsobená kobicistatem zvyšuje systémovou expozici substrátům CYP3A, jako je například elvitegravir, u nichž je biologická dostupnost omezená a poločas zkrácen v důsledku metabolismu závislého na CYP3A.

Emtricitabin je nukleosidový analog cytidinu. Tenofovir-disoproxil je *in vivo* konvertován na tenofovir, nukleosidový monofosfátový (nukleotidový) analog adenosin-monofosfátu. Jak emtricitabin, tak tenofovir mají specifický účinek na lidský virus imunodeficiency (HIV-1 a HIV-2) a virus hepatitidy B.

Emtricitabin a tenofovir jsou fosforylovány buněčnými enzymy na emtricitabin-trifosfát a tenofovir-difosfát. Studie *in vitro* ukázaly, že jak emtricitabin tak tenofovir mohou být plně fosforylovány,

jsou-li společně sloučeny v buňkách. Emtricitabin-trifosfát a tenofovir-difosfát kompetitivně inhibují reverzní transkriptázu HIV-1, což vede k ukončení DNA řetězce.

Jak emtricitabin-trifosfát tak tenofovir-difosfát jsou slabými inhibitory savčí DNA polymerázy a *in vitro* ani *in vivo* nebyly zaznamenány žádné toxické účinky na mitochondrie.

Antivirová aktivita *in vitro*

Dvojkombinace léčivých látek a trojkombinace elvitegraviru, emtricitabinu a tenofoviru vykazovaly v buněčné kultuře synergickou aktivitu. Při testování v přítomnosti kobicistatu byla zachována antivirová synergie elvitegraviru, emtricitabinu a tenofoviru. U žádné z uvedených kombinací nebyl pozorován antagonismus.

Antivirová aktivita elvitegraviru vůči laboratorním a klinickým izolátům HIV-1 byla hodnocena na lymfoblastoidních buňkách, monocitech/makrofágových buňkách a lymfocytech periferní krve. Hodnoty 50 % účinné koncentrace (EC_{50}) byly v rozmezí 0,02 až 1,7 nM. Elvitegravir vykazoval v buněčné kultuře antivirovou aktivitu vůči kmenům HIV-1 A, B, C, D, E, F, G a O (hodnoty EC_{50} byly v rozmezí 0,1 až 1,3 nM) a aktivitu vůči HIV-2 (EC_{50} byla 0,53 nM).

Kobicistat nevykazuje měřitelnou aktivitu vůči HIV a neantagonizuje ani neposiluje antivirové účinky elvitegraviru, emtricitabinu nebo tenofoviru.

Antivirová aktivita emtricitabinu vůči laboratorním a klinickým izolátům HIV-1 byla hodnocena na lymfoblastoidních buněčných liniích, buněčných liniích MAGI-CCR5 a na mononukleárních buňkách periferní krve. Hodnoty EC_{50} pro emtricitabin byly v rozmezí 0,0013 až 0,64 μ M. Emtricitabin vykazoval v buněčné kultuře antivirovou aktivitu vůči kmenům HIV-1 A, B, C, D, E, F a G (hodnoty EC_{50} byly v rozmezí 0,007 až 0,075 μ M) a vůči HIV-2 vykazoval kmenově specifickou aktivitu (hodnoty EC_{50} byly v rozmezí 0,007 až 1,5 μ M).

Antivirová aktivita tenofoviru vůči laboratorním a klinickým izolátům HIV-1 byla hodnocena na lymfoblastoidních buněčných liniích, primárních monocitech/makrofágových buňkách a na lymfocytech periferní krve. Hodnoty EC_{50} pro tenofovir byly v rozmezí 0,04 až 8,5 μ M. Tenofovir vykazoval v buněčné kultuře antivirovou aktivitu vůči kmenům HIV-1 A, B, C, D, E, F, G a O (hodnoty EC_{50} byly v rozmezí 0,5 až 2,2 μ M) a vůči HIV-2 vykazoval kmenově specifickou aktivitu (hodnoty EC_{50} byly v rozmezí 1,6 až 5,5 μ M).

Rezistence

V buněčné kultuře

In vitro a u HIV-1 některých pacientů byla pozorována rezistence na emtricitabin nebo tenofovir, která byla způsobena substitucí M184V nebo M184I v reverzní transkriptáze spojenou s rezistencí na emtricitabin nebo substitucí K65R v reverzní transkriptáze spojenou s rezistencí na tenofovir. Kromě toho, substituce K70E v HIV-1 reverzní transkriptáze byla klinicky selektována tenofovir-disoproxilem a vede ke snížené citlivosti na abakavir, emtricitabin, tenofovir a lamivudin při nízké hladině.

Viry rezistentní na emtricitabin se substitucí M184V/I byly zkříženě rezistentní na lamivudin, ale uchovaly si citlivost na didanosin, stavudin, tenofovir a zidovudin. Substituce K65R může být také selektována abakavirem, stavudinem nebo didanosinem a vede ke snížené citlivosti na tyto látky a lamivudin, emtricitabin a tenofovir. Pacienti s HIV-1 obsahujícím substituci K65R, kteří již byli léčeni antiretroviroty, nemají užívat tenofovir-disoproxil.

U HIV-1 pacientů exprimujících tři nebo více mutací spojených s thymidinovými analogy (*thymidine analogue associated mutations*, TAMs), které zahrnovaly mutaci reverzní transkriptázy buď M41L nebo L210W, se vyskytla snížená citlivost na terapii tenofovir-disoproxilem.

V buněčné kultuře došlo k selekci izolátů HIV-1 se sníženou citlivostí na elvitegravir. Snížená citlivost na elvitegravir byla nejčastěji spojena se substitucemi integrázy T66I, E92Q a Q148R. Mezi další substituce integrázy, jejichž selekce byla pozorována v buněčné kultuře, patřily H51Y, F121Y, S147G, S153Y, E157Q a R263K. HIV-1 se substitucemi T66A/K, Q148H/K a N155H selektovanými raltegravirem vykazoval zkříženou rezistenci na elvitegravir. Primární mutace u raltegraviru/elvitegarviru neovlivňují jako jednotlivé mutace *in vitro* citlivost k dolutegraviru, další přítomnost sekundárních mutací (kromě Q148) nevede k významným násobným změnám v experimentech cílené mutageneze.

In vitro nelze prokázat u HIV-1 žádný vývoj rezistence na kobicistat v důsledku jeho chybějící antivirové aktivity.

Byla pozorována výrazná zkřížená rezistence mezi většinou izolátů HIV-1 rezistentních na elvitegravir a raltegravirem a mezi izoláty rezistentní na emtricitabin a lamivudin. Pacienti, u kterých došlo k selhání léčby přípravkem Stribild a u kterých vznikly substituce HIV-1 spojené s rezistencí na Stribild, přechovávali virus, který zůstal citlivý na všechny přípravky ze skupin PI, NNRTI a většinu dalších NRTI.

Dosud neléčení pacienti

Ve sdružené analýze pacientů dosud neléčených antiretrovirovými užívaných přípravků Stribild ve studiích fáze 3 GS-US-236-0102 a GS-US-236-0103 během období 144 týdnů byla provedena analýza genotypů na plazmatických izolátech HIV-1 všech pacientů s potvrzeným virologickým selháním nebo s HIV-1 RNA > 400 kopií/ml při virologickém selhání, a to ve 48. týdnu, 96. týdnu, 144. týdnu nebo kdykoli při předčasném přerušení studijní léčby. Ve 144. týdnu byl pozorován vznik jedné nebo více substitucí spojených s primární rezistencí na elvitegravir, emtricitabin nebo tenofovir u HIV-1 u 18 z 42 pacientů s hodnotitelnými údaji o genotypu z párových výchozích izolátů a izolátů získaných po selhání léčby přípravkem Stribild (2,6 %, 18/701 pacientů). Z 18 pacientů, u kterých se vyvinula virová rezistence, došlo ke 13 případům do 48. týdne, ke 3 případům mezi 48. a 96. týdnem a ke 2 případům mezi 96. a 144. týdnem léčby. Substituce byly M184V/I (n = 17) a K65R (n = 5) v reverzní transkriptáze a E92Q (n = 9), N155H (n = 5), Q148R (n = 3), T66I (n = 2) a T97A (n = 1) v integráze. Další substituce, které se v jednotlivých případech také vyskytly v integráze kromě primární substituce spojené s rezistencí na INSTI, byly H51Y, L68V, G140C, S153A, E157Q a G163R. U většiny pacientů, u kterých se vyvinuly substituce spojené s rezistencí na elvitegravir, se vyvinuly substituce spojené s rezistencí jak na emtricitabin, tak na elvitegravir. Při analýze fenotypů izolátů od pacientů z populace určené k analýze rezistence se u 13 pacientů (31 %) vyskytovaly izoláty HIV-1 se sníženou citlivostí na elvitegravir, 17 pacientů (40 %) mělo sníženou citlivost na emtricitabin a 2 pacienti (5 %) měli sníženou citlivost na tenofovir.

Ve studii GS-US-236-0103 bylo u 27 pacientů léčených přípravkem Stribild, kteří ve výchozím stavu měli HIV-1 se substitucí K103N související s NNRTI v reverzní transkriptáze, dosaženo podobné virologické úspěšnosti (82 % ve 144. týdnu) jako u celkové populace (78 %), přičemž v jejich HIV-1 nevznikla rezistence na elvitegravir, emtricitabin nebo tenofovir.

Pacienti s virovou supresí

V klinických studiích s pacienty s virovou supresí, kteří byli převedeni z léčebného režimu obsahujícího ritonavirem potencovaný inhibitor proteázy (PI+RTV) (studie GS-US-236-0115), NNRTI (studie GS-US-236-0121) nebo raltegravir (RAL) (studie GS-US-236-0123), nevznikla rezistence na přípravek Stribild.

Dvacet pacientů z těchto studií, kteří byli převedeni na přípravek Stribild, mělo před zahájením úvodní antiretrovirové terapie v genotypu prokázanou substitucí K103N související s NNRTI. Osmnáct z těchto 20 pacientů udrželo virovou supresi po celou dobu 48 týdnů. Vzhledem k porušení protokolu ukončili předčasně účast dva pacienti se substitucí K103N v anamnéze a s HIV-1 RNA <50 kopií/ml.

Klinické zkušenosti

Účinnost přípravku Stribild u dosud neléčených dospělých pacientů infikovaných HIV-1 je stanovena na základě analýzy dat ze 2 randomizovaných, dvojité zaslepených, aktivně kontrolovaných studií fáze 3 GS-US-236-0102 a GS-US-236-0103 trvajících 144 týdnů (n = 1 408). Účinnost přípravku Stribild u dospělých pacientů infikovaných HIV-1 s virovou supresí je stanovena na základě analýzy dat za období 48 týdnů ze dvou randomizovaných, otevřených studií (studie GS-US-236-0115 a GS-US-236-0121) a otevřené studie s jednou skupinou (studie GS-US-236-0123) (n = 910; 628 užívalo přípravek Stribild).

Dosud neléčení dospělí pacienti infikovaní HIV-1

Ve studii GS-US-236-0102 užívali dospělí pacienti infikovaní HIV-1 dosud neléčení antiretrovirotky jednou denně přípravek Stribild nebo jednou denně fixní kombinaci dávek EFV/FTC/tenofovir-disoproxil. Ve studii GS-US-236-0103 užívali dospělí pacienti infikovaní HIV-1 dosud neléčení antiretrovirotky jednou denně Stribild nebo atazanavir potencovaný ritonavirem (ATV/r) spolu s kombinací pevně stanovených dávek emtricitabinu (FTC)/tenofovir-disoproxil. V obou studiích byla ve 48. týdnu vyhodnocena míra virologické odpovědi v obou léčebných skupinách. Virologická odpověď byla definována jako dosažení neměřitelné virové nálože (< 50 HIV-1 RNA kopií/ml, snapshot analýza).

Výchozí charakteristiky a výsledky léčby jsou pro obě studie, GS-US-236-0102 a GS-US-236-0103, shrnuty v tabulce 3 a tabulce 4.

Tabulka 3: Demografické a výchozí charakteristiky dospělých pacientů infikovaných HIV-1, dosud neléčených antiretrovirotky, ve studiích GS-US-236-0102 a GS-US-236-0103

	Studie GS-US-236-0102		Studie GS-US-236-0103	
	Stribild n = 348	EFV/FTC/ tenofovir-disoproxil n = 352	Stribild n = 353	ATV/r + FTC/ tenofovir-disoproxil n = 355
Demografické charakteristiky				
Průměrný věk, let (rozsah)	38,0 (18-67)		38,0 (19-72)	
Pohlaví				
Muži	89 %		90 %	
Ženy	11 %		10 %	
Etnikum				
Běloch	63 %		74 %	
Černoch/Afroameričan	28 %		17 %	
Asiat	2 %		5 %	
Jiné	7 %		4 %	
Výchozí charakteristiky onemocnění ^a				
Průměr výchozí hodnoty HIV-1 RNA (rozmezí) log ₁₀ kopií/ml v plazmě	4,8 (2,6-6,5)		4,8 (1,7-6,6)	
Procento jedinců s virovou náloží > 100 000 kopií/ml	33		40	
Průměr výchozího počtu buněk CD4+ (rozmezí), x 10 ⁶ buněk/l	386 (3-1 348)		370 (5-1 132)	
Procento jedinců s počtem buněk CD4+ < 200 buněk/mm ³	13		13	

a Pacienti byli v obou studiích stratifikováni podle výchozí hodnoty HIV-1 RNA.

Tabulka 4: Virologické výsledky randomizované léčby ze studií GS-US-236-0102 a GS-US-236-0103 ve 48. týdnu (snapshot analýza)^a a ve 144. týdnu^b

	48. týden				144. týden			
	Studie GS-US-236-0102		Studie GS-US-236-0103		Studie GS-US-236-0102		Studie GS-US-236-0103	
	Stribild n = 348	EFV/ FTC/ tenofovir- disoproxil n = 352	Stribild n = 353	ATV/r + FTC/ tenofovir- disoproxil n = 355	Stribild n = 348	EFV/ FTC/ tenofovir- disoproxil n = 352	Stribild n = 353	ATV/r + FTC/ tenofovir- disoproxil n = 355
Virologická úspěšnost HIV-1 RNA < 50 kopií/ml	88 %	84 %	90 %	87 %	80 %	75 %	78 %	75 %
Rozdíl mezi léčbami	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 %)	
Virologické selhání^c	7 %	7 %	5 %	5 %	7 %	10 %	8 %	7 %
Žádné virologické údaje v období 48. nebo 144. týdne								
Studijní léčba přerušena kvůli nežádoucím účinkům nebo úmrtí ^d	3 %	5 %	3 %	5 %	6 %	8 %	6 %	8 %
Studijní léčba přerušena z jiných důvodů a poslední dostupný údaj o koncentraci HIV-1 RNA < 50 kopií/ml ^e	2 %	3 %	2 %	3 %	5 %	7 %	8 %	9 %
Údaje z tohoto období chybí, ale jedinec nadále na studijní léčbě	0 %	0 %	0 %	0 %	1 %	0 %	1 %	1 %

a Období 48. týdne je doba od 309. do 378. dne (včetně).

b Období 144. týdne je doba od 967. do 1 050. dne (včetně).

c Zahrnuje jedince, kteří vykazovali v období 48. nebo 144. týdne ≥ 50 kopií/ml, jedince, kteří předčasně přerušili léčbu kvůli nedostatečné účinnosti či ztrátě účinnosti, jedince, kteří přerušili léčbu z jiných důvodů než kvůli nežádoucím účinkům, úmrtí nebo nedostatečné účinnosti či ztrátě účinnosti a v době přerušeni vykazovali virovou nálož ≥ 50 kopií/ml.

d Zahrnuje pacienty, kteří přerušili léčbu kvůli nežádoucím účinkům či úmrtí ve kterémkoli okamžiku od 1. dne přes celé období, pokud důsledkem byly chybějící virologické údaje o léčbě v průběhu určeného období.

e Zahrnuje jedince, kteří přerušili léčbu z jiných důvodů než kvůli nežádoucím účinkům, úmrtí nebo nedostatečné účinnosti či ztrátě účinnosti, například z důvodu odvolání souhlasu, při ztrátě možnosti sledování atd.

Při dosahování koncentrace HIV-1 RNA < 50 kopií/ml byl přípravek Stribild srovnatelný s efavirenzem/emtricitabinem/tenofovir-disoproxilem a s kombinací atazanaviru/ritonaviru + emtricitabinu/tenofovir-disoproxilu.

Ve studii GS-US-236-0102 průměrně vzrostl počet buněk CD4⁺ ve 48. týdnu u pacientů léčených přípravkem Stribild o 239 buněk/mm³ ve srovnání s výchozí hodnotou, u pacientů užívajících EFV/FTC/tenofovir-disoproxil to bylo o 206 buněk/mm³. Ve 144. týdnu bylo průměrné zvýšení počtu buněk CD4⁺ ve srovnání s výchozí hodnotou 321 buněk/mm³ u pacientů léčených přípravkem Stribild a 300 buněk/mm³ u pacientů užívajících EFV/FTC/tenofovir-disoproxil. Ve studii GS-US-236-0103 průměrně vzrostl počet buněk CD4⁺ ve 48. týdnu u pacientů léčených přípravkem Stribild

o 207 buněk/mm³ ve srovnání s výchozí hodnotou, u pacientů užívajících ATV/r+FTC/tenofovir-disoproxil to bylo o 211 buněk/mm³. Ve 144. týdnu bylo průměrné zvýšení počtu buněk CD4+ ve srovnání s výchozí hodnotou 280 buněk/mm³ u pacientů léčených přípravkem Stribild a 293 buněk/mm³ u pacientů užívajících ATV/r+FTC/tenofovir-disoproxil.

Pacienti infikovaní HIV-1 s virovou supresi

Ve studii GS-US-236-0115 a studii GS-US-236-0121 museli být pacienti buď na svém prvním nebo druhém antiretrovirovém režimu bez virologického selhání v anamnéze, nesměli mít v současné době ani v minulosti rezistenci k antiretrovirálním složkám přípravku Stribild a museli mít supresi na PI+RTV nebo NNRTI v kombinaci s FTC/tenofovir-disoproxilem (HIV-1 RNA <50 kopií/ml) po dobu nejméně šesti měsíců před screeningem. Pacienti byli randomizováni v poměru 2:1 buď k převodu na přípravek Stribild nebo k setrvání na počáteční antiretrovirové léčbě (SBR) po dobu 48 týdnů. Ve studii GS-US-236-0115 byla virologická míra úspěšnosti: přípravek Stribild 93,8 % (272 z 290 pacientů); SBR 87,1 % (121 ze 139 pacientů). Průměrné zvýšení počtu CD4+ buněk ve srovnání s výchozí hodnotou ve 48. týdnu bylo 40 buněk/mm³ u pacientů léčených přípravkem Stribild a 32 buněk/mm³ u pacientů léčených PI+RTV+FTC/tenofovir-disoproxilem. Ve studii GS-US-236-0121 byla virologická míra úspěšnosti: Stribild 93,4 % (271 z 290 pacientů) a SBR 88,1 % (126 ze 143 pacientů). Průměrné zvýšení počtu CD4+ buněk ve srovnání s výchozí hodnotou ve 48. týdnu bylo 56 buněk/mm³ u pacientů léčených přípravkem Stribild a 58 buněk/mm³ u pacientů léčených NNRTI+FTC/tenofovir-disoproxilem.

Ve studii GS-US-236-0123 museli být pacienti, kteří užívali dříve pouze RAL v kombinaci s FTC/tenofovir-disoproxilem jako první antiretrovirový režim léčby po dobu nejméně šesti měsíců. Pacienti museli být stabilně suprimováni po dobu nejméně šesti měsíců před vstupem do studie, nesměli mít v současné době ani v minulosti rezistenci k antiretrovirálním složkám přípravku Stribild, a měli při screeningu HIV-1 RNA <50 kopií/ml. Všechny 48 pacientů, kteří užívali alespoň jednu dávku přípravku Stribild, mělo i po 48. týdnu supresi (HIV-1 RNA <50 kopií/ml). Průměrné zvýšení počtu CD4+ buněk ve srovnání s výchozí hodnotou ve 48. týdnu bylo 23 buněk/mm³.

Pediatrická populace

Studie s přípravkem Stribild

Účinnost a bezpečnost přípravku Stribild u dosud neléčených pediatrických pacientů ve věku 12 až méně než 18 let infikovaných HIV-1 je založena na analýze údajů získaných za 48 týdnů z otevřené studie GS-US-236-0112 s jedinou skupinou (n=50). Průměrný věk pacientů byl 15 let (rozmezí 12–17 let), 70 % pacientů bylo mužského pohlaví, 68 % byli černoši a 28 % byli Asiaté. Průměrná výchozí hodnota plazmatické koncentrace RNA HIV-1 byla 4,60 log₁₀ kopií/ml, průměrný počet buněk CD4+ byl 399 buněk/mm³ (rozmezí 133–734) a průměrné % CD4+ bylo 20,9 % (rozmezí 4,5 %–41,1 %). Dvacet procent pacientů mělo výchozí hodnotu plazmatické koncentrace HIV-1 RNA >100 000 kopií/ml.

V 48. týdnu dosáhlo 44 z 50 (88 %) dospívajících pacientů léčených přípravkem Stribild koncentrace HIV-1 RNA <50 kopií/ml a 4 pacienti dosáhli koncentrace HIV-1 RNA ≥50 kopií/ml; 1 pacient přerušil užívání hodnoceného léku a u 1 pacienta nebyly v 48. týdnu k dispozici žádné virologické údaje. Průměrný pokles koncentrace HIV-1 RNA byl –3,16 log₁₀ kopií/ml, a průměrný nárůst počtu buněk CD4+ byl 229 buněk/mm³. Až do 48. týdne nebyl zjištěn vznik rezistence na přípravek Stribild.

Studie s emtricitabinem

U kojenců a dětí starších než 4 měsíce dosáhla nebo si udržela většina pacientů užívajících emtricitabin kompletní supresi HIV-1 RNA v plazmě pod dobu 48 týdnů (89 % dosáhlo ≤ 400 kopií/ml a 77 % dosáhlo ≤ 50 kopií/ml).

Studie s tenofovir-disoproxilem

V rámci studie GS-US-104-0321 dostávalo 87 již léčených pacientů infikovaných HIV-1 ve věku 12 až < 18 let tenofovir-disoproxil (n=45) nebo placebo (n=42) v kombinaci s optimalizovaným základním režimem (optimised background regimen, OBR) po dobu 48 týdnů. V důsledku omezení

studie nebyl na základě plazmatických koncentrací HIV-1 RNA ve 24. týdnu prokázán přínos tenofovir-disoproxil u oproti placebu.

U pacientů, kteří byli léčeni tenofovir-disoproxilem nebo placebem, bylo průměrné výchozí Z-skóre BMD bederní páteře $-1,004$, respektive $-0,809$ a průměrné výchozí Z-skóre BMD celého těla $-0,866$, respektive $-0,584$. Průměrné změny ve 48. týdnu (konec dvojité zaslepené fáze) byly $0,215$ a $0,165$ pro Z-skóre BMD bederní páteře a $0,254$ a $0,179$ pro Z-skóre celého těla ve skupině užívající tenofovir-disoproxil, resp. ve skupině užívající placebo. Průměrná rychlost nárůstu BMD byla nižší ve skupině užívající tenofovir-disoproxil než ve skupině užívající placebo. Ve 48. týdnu vykazovalo šest dospívajících ve skupině užívající tenofovir-disoproxil a jeden dospívající ve skupině užívající placebo významný úbytek BMD bederní páteře (definovaný jako $> 4\%$ úbytek). U 28 pacientů, kteří užívali po dobu 96 týdnů tenofovir-disoproxil, došlo k poklesu Z-skóre BMD bederní páteře o $-0,341$ a Z-skóre BMD celého těla o $-0,458$.

Ve studii GS-US-104-0352 bylo 97 již léčených pacientů ve věku 2 až < 12 let se stabilní virologickou supresí a léčených režimem obsahujícím stavudin nebo zidovudin randomizováno buď na nahrazení stavudinu nebo zidovudinu tenofovir-disoproxilem ($n=48$) nebo na pokračování původního režimu ($n = 49$) po dobu 48 týdnů. Ve 48. týdnu byla u 83 % pacientů ve skupině s tenofovir-disoproxilem a u 92 % pacientů ve skupině se stavudinem nebo zidovudinem koncentrace HIV-1 RNA < 400 kopií/ml. Rozdíl v poměru pacientů, kteří si udrželi koncentraci < 400 kopií/ml ve 48. týdnu, byl ovlivněn především vyšším počtem ukončení léčby ve skupině s tenofovir-disoproxilem. Po vyloučení chybějících údajů byla ve 48. týdnu u 91 % pacientů ve skupině s tenofovir-disoproxilem a u 94 % pacientů ve skupině se stavudinem nebo zidovudinem koncentrace RNA HIV-1 < 400 kopií/ml.

U pediatrických pacientů bylo hlášeno snížení BMD. U pacientů, kteří byli léčeni tenofovir-disoproxilem nebo stavudinem či zidovudinem, bylo průměrné výchozí Z-skóre BMD bederní páteře $-1,034$, respektive $-0,498$ a průměrné výchozí Z-skóre BMD celého těla bylo $-0,471$, respektive $-0,386$. Průměrné změny ve 48. týdnu (na konci randomizované fáze) byly $0,032$ a $-0,087$ pro BMD Z-skóre bederní páteře a $-0,184$ a $-0,027$ pro Z-skóre celého těla ve skupině užívající tenofovir-disoproxil a ve skupině užívající stavudin nebo zidovudin. Průměrná rychlost nárůstu kostní hmoty bederní páteře ve 48. týdnu byla podobná u skupiny s tenofovir-disoproxilem a skupiny se stavudinem nebo zidovudinem. Nárůst kostní hmoty celého těla byl ve skupině s tenofovir-disoproxilem nižší oproti skupině se stavudinem nebo zidovudinem. Významný úbytek ($> 4\%$) BMD bederní páteře byl ve 48. týdnu pozorován u jednoho pacienta léčeného tenofovir-disoproxilem a nebyl pozorován u žádného z pacientů léčených stavudinem nebo zidovudinem. Z-skóre BMD pokleslo o $0,012$ pro bederní páteř a o $0,338$ pro celé tělo u 64 pacientů léčených tenofovir-disoproxilem po dobu 96 týdnů. Hodnoty Z-skóre BMD nebyly upraveny podle výšky a tělesné hmotnosti.

Z 89 pediatrických pacientů léčených tenofovir-disoproxilem ve studii GS-US-104-0352 ukončilo 8 pacientů (9,0 %) léčbu hodnoceným přípravkem kvůli renálním nežádoucím účinkům. Pět pacientů (5,6 %) mělo laboratorní výsledky klinicky odpovídající proximální renální tubulopatii; 4 z nich léčbu tenofovir-disoproxilem ukončili (medián expozice tenofovir-disoproxilu 331 týdnů).

Bezpečnost a účinnost přípravku Stribild u dětí mladších 12 let nebyla stanovena (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání přípravku Stribild s jídlem pacientům infikovaným HIV-1 byly pozorovány maximální plazmatické koncentrace za 4 hodiny po podání dávky u elvitegraviru, za 3 hodiny po podání dávky u kobicistatu, za 3 hodiny po podání dávky u emtricitabinu a za 2 hodiny po podání dávky u tenofoviru po rychlé konverzi tenofovir-disoproxilu. Průměrné hodnoty C_{max} , AUC_{tau} a C_{trough} (průměr $\pm$ SD) v ustáleném stavu po podání více dávek přípravku Stribild jedincům infikovaným HIV-1 byly $1,7 \pm 0,39$ $\mu\text{g/ml}$, $23 \pm 7,5$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ a $0,45 \pm 0,26$ $\mu\text{g/ml}$ pro elvitegravir, což představuje inhibiční kvocient ~ 10 (poměr C_{trough} : IC_{95} upravený podle vazby na proteiny u HIV-1 divokého typu).

Odpovídající průměrné hodnoty $C_{\max}$, AUC_{tau} a C_{trough} (průměr $\pm$ SD) v ustáleném stavu byly $1,1 \pm 0,40 \mu\text{g/ml}$, $8,3 \pm 3,8 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ a $0,05 \pm 0,13 \mu\text{g/ml}$ pro kobicistat, $1,9 \pm 0,5 \mu\text{g/ml}$, $13 \pm 4,5 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ a $0,14 \pm 0,25 \mu\text{g/ml}$ pro emtricitabin a $0,45 \pm 0,16 \mu\text{g/ml}$, $4,4 \pm 2,2 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ a $0,1 \pm 0,08 \mu\text{g/ml}$ pro tenofovir.

V porovnání s podáváním nalačno vedlo podání přípravku Stribild spolu s lehkým jídlem (~373 kcal, 20 % tuků) nebo s tučným jídlem (~800 kcal, 50 % tuků) ke zvýšeným expozicím elvitegraviru a tenofoviru. U elvitegraviru se hodnoty $C_{\max}$ a AUC při podání s lehkým jídlem zvýšily o 22 % a 36 % a při podání s tučným jídlem o 56 % a 91 %. U tenofoviru se hodnoty $C_{\max}$ a AUC při podání s lehkým jídlem zvýšily o 20 % a 25 % a při podání s tučným jídlem zůstala hodnota $C_{\max}$ nezměněná a hodnota AUC se zvýšila o 25 %. Lehké jídlo nemělo vliv na expozice kobicistatu, a přestože při podání s tučným jídlem byl pozorován mírný pokles hodnot $C_{\max}$ o 24 % a AUC o 18 %, nebyl pozorován žádný rozdíl ve farmakologickém potencionování účinku elvitegraviru. Lehké ani tučné jídlo nemělo vliv na expozici emtricitabinu.

Distribuce

Elvitegravir se z 98-99 % váže na proteiny lidské plazmy a tato vazba je nezávislá na jeho koncentraci v rozmezí od 1 ng/ml do 1 600 ng/ml. Průměrný poměr koncentrací v plazmě ku koncentracím v krvi byl 1,37. Kobicistat se z 97-98 % váže na proteiny lidské plazmy a průměrný poměr koncentrací v plazmě ku koncentracím v krvi byl 2.

Objem distribuce po intravenózním podání byl u emtricitabinu přibližně 1 400 ml/kg a u tenofoviru přibližně 800 ml/kg. Po perorálním podání emtricitabinu nebo tenofovir-disoproxilum jsou emtricitabin a tenofovir distribuovány po celém lidském organismu. Vazba emtricitabinu na lidské proteiny plazmy byla *in vitro* < 4 % a probíhala nezávisle na koncentraci v rozmezí od 0,02 do 200 $\mu\text{g/ml}$. Při maximální koncentraci v plazmě byl průměrný poměr koncentrací v plazmě ku koncentracím v krvi ~ 1,0 a průměrný poměr koncentrací ve spermatu ku koncentracím v plazmě byl ~ 4,0. V rozmezí koncentrace tenofoviru od 0,01 do 25 $\mu\text{g/ml}$ byla *in vitro* vazba proteinu tenofoviru na protein plazmy menší než 0,7 % a na protein séra menší než 7,2 %.

Biotransformace

Elvitegravir prochází oxidativním metabolismem zprostředkovaným enzymy CYP3A (hlavní cesta) a glukuronidací enzymy UGT1A1/3 (vedlejší cesta). Po perorálním podání potencionovaného [^{14}C]elvitegraviru byl elvitegravir hlavní složkou v plazmě, přičemž představoval ~ 94 % cirkulující radioaktivity. Metabolity aromatické a alifatické hydroxylace nebo glukuronidace jsou přítomny ve velmi nízkých koncentracích, vykazují výrazně nižší aktivitu vůči HIV a nepřispívají k celkové antivirové aktivitě elvitegraviru.

Kobicistat je metabolizován oxidací zprostředkovanou enzymy CYP3A a/nebo CYP2D6 a nepřechází glukuronidací. Po perorálním podání [^{14}C]kobicistatu představoval 99 % cirkulující radioaktivity v plazmě nezměněný kobicistat.

Studie *in vitro* naznačují, že emtricitabin není inhibítozem enzymů lidského cytochromu CYP450. Po podání [^{14}C]emtricitabinu se celá dávka emtricitabinu vyloučila močí (~ 86 %) a stolicí (~ 14 %). Třináct procent dávky emtricitabinu se objevilo v moči jako tři možné metabolity. Biotransformace emtricitabinu zahrnuje oxidaci poloviny thiolu, přičemž vzniká 3'-sulfoxid diastereoizomer (~ 9 % dávky), a konjugaci s kyselinou glukuronovou, přičemž vzniká 2'-O-glukuronid (~ 4 % dávky). Nebyly identifikovány žádné jiné metabolity.

Studie *in vitro* prokázaly, že tenofovir-disoproxil ani tenofovir nejsou substráty enzymů CYP450. Navíc při podstatně (přibližně 300krát) vyšších koncentracích, než jaké jsou pozorovány *in vivo*, tenofovir *in vitro* neinhiboval metabolismus léků zprostředkovaný jakýmkoliv hlavními lidskými izoformami CYP450, zapojenými v biotransformaci léků (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1 nebo CYP1A1/2). Tenofovir-disoproxil neměl vliv na žádnou z izoform CYP450 s výjimkou

CYP1A1/2, kde bylo pozorováno malé (6 %), ale statisticky významné snížení metabolismu substrátu CYP1A1/2.

Eliminace

Po perorálním podání [¹⁴C]elvitegraviru/ritonaviru se 94,8 % dávky vyloučilo stolicí, což je v souladu s hepatobiliární eliminací elvitegraviru; 6,7 % podané dávky se vyloučilo močí. Medián terminálního poločasu elvitegraviru v plazmě po podání přípravku Stribild je přibližně 12,9 hodiny.

Po perorálním podání [¹⁴C]kobicistatu se 86 % dávky vyloučilo stolicí a 8,2 % dávky se vyloučilo močí. Medián terminálního poločasu kobicistatu v plazmě po podání přípravku Stribild je přibližně 3,5 hodiny a při souvisejících expozicích kobicistatu je C_{trough} pro elvitegravir přibližně 10krát vyšší než IC_{95} upravený podle vazby na proteiny u HIV-1 divokého typu.

Emtricitabin je primárně vylučován ledvinami, přičemž celá dávka se objeví částečně v moči (přibližně 86 %) a částečně ve stolici (přibližně 14 %). Třináct procent dávky emtricitabinu se objevilo v moči jako tři metabolity. Průměrná systémová clearance emtricitabinu byla 307 ml/min. Po perorálním podání je poločas eliminace emtricitabinu přibližně 10 hodin.

Tenofovir je primárně vylučován ledvinami jak filtrací, tak také aktivním tubulárním transportním systémem (lidským transportérem organických anionů, *human organic anion transporter* [hOAT1]). Po intravenózním podání se močí vylučuje přibližně 70-80 % dávky v nezměněném stavu. Průměrná zdánlivá clearance tenofoviru byla přibližně 307 ml/min. Renální clearance byla odhadnuta přibližně na 210 ml/min, což je více než míra glomerulární filtrace. To naznačuje, že aktivní tubulární sekrece je důležitou součástí eliminace tenofoviru. Po perorálním podání je poločas eliminace tenofoviru přibližně 12 až 18 hodin.

Starší pacienti

Farmakokinetika elvitegraviru, kobicistatu, emtricitabinu a tenofoviru nebyla u starších osob (nad 65 let) vyhodnocena.

Pohlaví

U elvitegraviru potencovaného kobicistatem, emtricitabinu a tenofovir-disoproxilu nebyl zjištěn žádný klinicky důležitý farmakokinetický rozdíl z důvodu pohlaví.

Etnikum

U elvitegraviru potencovaného kobicistatem, emtricitabinu a tenofovir-disoproxilu nebyl zjištěn žádný klinicky důležitý farmakokinetický rozdíl z důvodu etnického původu.

Pediatrická populace

Expozice elvitegraviru a tenofoviru u pediatrických pacientů ve věku 12 až <18 let, jimž byl ve studii GS-US-236-0112 podáván přípravek Stribild, se ve srovnání s kontrolní skupinou dospělých pacientů („historické kontroly“) zvýšily o 30 % (elvitegravir) a o 37 % (tenofovir). Expozice tenofoviru byly v rozmezí expozic zjištěných u režimů obsahujících tenofovir-disoproxil a potencovaného inhibitoru proteázy. Expozice kobicistatu a emtricitabinu u pediatrických pacientů ve věku 12 až <18 let byly podobné jako expozice dosažené u dospělých.

Farmakokinetika elvitegraviru nebo kobicistatu nebyla u pediatrických pacientů ve věku <12 let dostatečně vyhodnocena.

Porucha funkce ledvin

Byla provedena farmakokinetická studie elvitegraviru potencovaného kobicistatem u jedinců neinfikovaných HIV-1 s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu nižší než 30 ml/min).

Nebyly pozorovány klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice elvitegraviru nebo kobicistatu mezi jedinci s těžkou poruchou funkce ledvin a zdravými jedinci. U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávkování elvitegraviru nebo kobicistatu. Farmakokinetika emtricitabinu a tenofoviru u jedinců s poruchou funkce ledvin je změněna. U jedinců s clearance kreatininu nižší než 50 ml/min nebo jedinců v terminálním stádiu onemocnění ledvin vyžadujícím dialýzu byly hodnoty C_{max} , a AUC emtricitabinu a tenofoviru zvýšeny (viz bod 4.4).

Porucha funkce jater

Elvitegravir a kobicistat jsou primárně metabolizovány a eliminovány játry. Byla provedena farmakokinetická studie elvitegraviru potencovaného kobicistatem u jedinců neinfikovaných HIV-1 se středně těžkou poruchou funkce jater. Nebyly pozorovány klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice elvitegraviru nebo kobicistatu mezi jedinci se středně těžkou poruchou funkce jater a zdravými jedinci. U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater není nutná úprava dávkování elvitegraviru nebo kobicistatu. Vliv těžké poruchy funkce jater na farmakokinetiku elvitegraviru nebo kobicistatu nebyl studován. Farmakokinetika emtricitabinu nebyla studována u jedinců s poruchou funkce jater, nicméně emtricitabin není významně metabolizován jaterními enzymy, takže vliv poruchy funkce jater je omezený. Nebyly pozorovány klinicky významné změny ve farmakokinetice tenofoviru u pacientů s poruchou funkce jater. Proto u pacientů s poruchou funkce jater není nutná úprava dávkování tenofovir-disoproxilu.

Pacienti se souběžnou infekcí virem hepatitidy B a/nebo C

Farmakokinetika emtricitabinu a tenofovir-disoproxilu u pacientů se souběžnou infekcí virem hepatitidy B a/nebo C nebyla dostatečně vyhodnocena. Omezené údaje z farmakokinetické analýzy pro tuto populaci (n = 24) naznačují, že souběžná infekce virem hepatitidy B nebo C nemá klinicky významný vliv na expozici potencovanému elvitegraviru.

Těhotenství a období po porodu

Výsledky prospektivní studie (IMPAACT P1026s) ukázaly, že v průběhu těhotenství dochází při léčbě režimy obsahujícími kobicistat a elvitegravir k nižším expozicím elvitegraviru a kobicistatu (tabulka 5).

Tabulka 5: Změny farmakokinetických parametrů pozorované pro elvitegravir a kobicistat ve studii IMPAACT P1026s u žen léčených režimy obsahující kobicistat a elvitegravir v průběhu druhého a třetího trimestru těhotenství v porovnání se spárovanými údaji z období po porodu

Porovnání se spárovanými údaji z období po porodu, n	Průměrná % změna farmakokinetických parametrů elvitegraviru ^a			Průměrná % změna farmakokinetických parametrů kobicistatu ^a		
	AUC ₂₄	C _{max}	C ₂₄	AUC ₂₄	C _{max}	C ₂₄
2T/PP, n = 14	↓ 24 % ^b	↓ 8 %	↓ 81 % ^b	↓ 44 % ^b	↓ 28 % ^b	↓ 60 % ^b
3T/PP, n = 24	↓ 44 % ^b	↓ 28 % ^b	↓ 89 % ^b	↓ 59 % ^b	↓ 38 % ^b	↓ 76 % ^b

2T = druhý trimestr; 3T = třetí trimestr; PP = období po porodu (postpartum)

a spárovaná porovnání

b $p < 0,10$ v porovnání s obdobím po porodu

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Elvitegravir vykazoval negativní výsledky v bakteriálním testu ke stanovení mutagenního potenciálu *in vitro* (Amesův test) a negativní výsledky mikronukleárního testu u potkanů *in vivo* při dávkách do 2 000 mg/kg. V testu chromozomálních aberací *in vitro* vykazoval elvitegravir negativní výsledky při metabolické aktivaci; bez aktivace však byla odpověď nejednoznačná.

Kobicistat nevykazoval mutagenní ani klastogenní účinky v konvenčních testech genotoxicity. Studie *ex vivo* na králících a *in vivo* na psech nasvědčují, že kobicistat má nízký potenciál pro prodlužování intervalu QT a může mírně prodlužovat interval PR a snižovat funkci levé srdeční komory při

koncentracích nejméně 11krát převyšujících expozici, k níž dochází při doporučené dávce 150 mg denně u člověka. V klinické studii se 35 zdravými jedinci neukázalo echokardiografické vyšetření provedené na začátku studie a po užívání 150 mg kobicistatu jednou denně nejméně po dobu 15 dní žádné klinicky významné změny funkce levé srdeční komory.

Studie reprodukční toxicity kobicistatu s potkany a králíky neprokázaly vliv na páření, fertilitu, březost nebo parametry plodu. U potkanů však byly při dávkách 125 mg/kg/den pozorovány zvýšené ztráty embryí po implantaci a snížené hmotnosti plodů spojené s významným snížením tělesné hmotnosti samic.

Dlouhodobé studie kancerogenního potenciálu po perorálním podání s elvitegravirem a kobicistatem neodhalily žádný kancerogenní potenciál u myši a potkanů.

Neklinické údaje o emtricitabinu získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu a reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Neklinické údaje o tenofovir-disoproxil získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu a reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Údaje ze studií toxicity po opakovaném podávání u potkanů, psů a opic po expozici vyšší nebo rovné klinické expozici, které jsou významné pro klinické použití, zahrnují změny na ledvinách a kostech a pokles koncentrace fosfátů v séru. Kostní toxicita byla diagnostikována jako osteomalacie (opice) a snížená kostní denzita (potkani a psi). Studie reprodukční toxicity s potkany a králíky neprokázaly vliv na páření, fertilitu nebo na parametry plodu. Ve studii perinatální a postnatální toxicity však tenofovir-disoproxil snížil index životaschopnosti a tělesnou hmotnost mláďat při maternálně toxických dávkách.

Léčivé látky elvitegravir, kobicistat a tenofovir-disoproxil přetrvávají v životním prostředí.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Sodná sůl kroskarmelosy (E468)

Hyprolosa (E463)

Monohydrát laktosy

Magnesium-stearát (E572)

Mikrokrystalická celulóza (E460)

Oxid křemičitý (E551)

Natrium-lauryl-sulfát

Potahová vrstva

Hlinitý lak indigokarmínu (E132)

Makrogol 3350 (E1521)

Částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol (E1203)

Mastek (E553b)

Oxid titaničitý (E171)

Žlutý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Lahvička z polyethylenu s vysokou hustotou (HDPE) s polypropylenovým dětským bezpečnostním uzávěrem, obsahující 30 potahovaných tablet a vysoušedlo silikagel.

K dispozici jsou následující velikosti balení: krabička obsahující 1 lahvičku s 30 potahovanými tabletami nebo krabička s 90 (3 lahvičky po 30) potahovanými tabletami.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 24. května 2013
Datum posledního prodloužení registrace: 19. dubna 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

{MM/RRRR}

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU**OZNAČENÍ NA LAHVIČCE A KRABÍČCE****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Stribild 150 mg/150 mg/200 mg/245 mg potahované tablety
elvitegravirum/cobicistatum/emtricitabinum/tenofovirum disoproxilum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje elvitegravirum 150 mg, cobicistatum 150 mg, emtricitabinum 200 mg a tenofovirum disoproxilum 245 mg (což odpovídá tenofoviri disoproxili fumaras 300 mg nebo tenofovirum 136 mg).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktosu, viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

30 potahovaných tablet.

30 tablet.

90 (3 lahvičky po 30) potahovaných tablet.

90 (3 lahvičky po 30) tablet.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHDNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/13/830/001 30 potahovaných tablet
EU/1/13/830/002 90 (3 lahvičky po 30) potahovaných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Stribild [Pouze na vnějším obalu]

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem. [Pouze na vnějším obalu]

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN
[Pouze na vnějším obalu]

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Stribild 150 mg/150 mg/200 mg/245 mg potahované tablety
elvitegravirum/cobicistatium/emtricitabinum/tenofovirum disoproxilum

Přečtěte si pozorně celou tuto příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Stribild a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Stribild užívat
3. Jak se přípravek Stribild užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Stribild uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Stribild a k čemu se používá

Přípravek Stribild obsahuje čtyři léčivé látky:

- **elvitegravir**, antiretrovirový přípravek, tzv. inhibitor integrázy
- **kobicistat**, přípravek posilující účinky elvitegraviru
- **emtricitabin**, antiretrovirový přípravek, tzv. nukleosidový inhibitor reverzní transkriptázy
- **tenofovir-disoproxil**, antiretrovirový přípravek, tzv. nukleotidový inhibitor reverzní transkriptázy

Přípravek Stribild představuje jednu tabletu pro léčbu infekce virem lidské imunitní nedostatečnosti (HIV) u dospělých pacientů.

Přípravek Stribild se též používá k léčbě dospívajících ve věku od 12 do méně než 18 let infikovaných HIV-1 s tělesnou hmotností nejméně 35 kg, kteří již byli léčeni jinými léky proti HIV, jež vyvolaly nežádoucí účinky.

Přípravek Stribild snižuje množství viru HIV ve Vašem těle. Tím se zlepší Váš imunitní systém a sníží riziko vzniku onemocnění souvisejících s infekcí virem HIV.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Stribild užívat

Neužívejte přípravek Stribild

- Jestliže jste alergický(á) na **elvitegravir**, **kobicistat**, **emtricitabin**, **tenofovir**, **tenofovir-disoproxil** nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6 této příbalové informace).
- Jestliže jste ukončil(a) léčbu jakýmkoli lékem obsahujícím **tenofovir-disoproxil** na radu Vašeho lékaře po problémech s funkcí ledvin.

- **Jestliže užíváte jeden z těchto léků:**
 - **alfuzosin** (užívaný k léčbě zvětšené prostaty)
 - **amiodaron, chinidin** (užívané k úpravě nepravidelného srdečního rytmu)
 - **dabigatran** (užívaný k prevenci a léčbě krevních sraženin)
 - **karbamazepin, fenobarbital, fenytoin** (užívané k prevenci epileptických záchvatů)
 - **rifampicin** (užívaný k prevenci a léčbě tuberkulózy a jiných infekcí)
 - **dihydroergotamin, ergotamin, ergometrin** (užívané k léčbě migrény)
 - **cisaprid** (užívaný ke zmírnění určitých žaludečních problémů)
 - **třezalka tečkovaná** (*Hypericum perforatum*, rostlinný přípravek užívaný k léčbě deprese a stavů úzkosti) nebo přípravky, které ji obsahují
 - **lovastatin, simvastatin** (užívané ke snížení hladiny cholesterolu v krvi)
 - **pimozid, lurasidon** (užívané k léčbě neobvyklých myšlenek nebo pocitů)
 - **sildenafil** (užívaný k léčbě plicní arteriální hypertenze – onemocnění plic, které způsobuje potíže s dýcháním)
 - perorálně podávaný **midazolam, triazolam** (užívané ke zlepšení spánku a/nebo zmírnění úzkosti)

→ Platí-li pro Vás kterýkoli z výše uvedených bodů, **neužívejte přípravek Stribild a ihned informujte svého lékaře.**

Upozornění a opatření

Během léčby přípravkem Stribild zůstáváte v péči svého lékaře.

Tento přípravek neléčí infekci HIV. I při užívání přípravku Stribild se mohou dále vyvíjet infekce nebo jiná onemocnění související s infekcí HIV.

Před užitím přípravku Stribild se poradte se svým lékařem:

- **Jestliže jste měl(a) nebo máte onemocnění ledvin** nebo jestliže Vaše testy ukazovaly na problémy s ledvinami. Váš lékař pečlivě zváží, zda Vás má léčit přípravkem Stribild.

Přípravek Stribild může ovlivňovat ledviny. Před zahájením léčby Vám Váš lékař nechá udělat krevní testy, aby vyhodnotil funkci Vašich ledvin. Váš lékař Vám rovněž udělá krevní testy v průběhu léčby, aby mohl sledovat funkci ledvin.

Přípravek Stribild se obvykle neužívá s jinými léčivy, která mohou poškodit ledviny (viz Další léčivé přípravky a přípravek Stribild). Bude-li to nevyhnutelné, bude Váš lékař sledovat funkci ledvin častěji.

- **Pokud máte osteoporózu, měl(a) jste zlomeninu nebo máte problémy s kostmi.**

Kostní poruchy (projevující se jako přetrvávající nebo zhoršující se bolest kostí a někdy vedoucí ke zlomeninám) se mohou také objevit z důvodu poškození buněk ledvinových kanálků (viz bod 4, *Možné nežádoucí účinky*). Pokud máte bolesti kostí nebo zlomeniny, informujte o tom svého lékaře.

Tenofovir-disoproxil může také způsobit úbytek kostní hmoty.

Účinky tenofovir-disoproxilu na dlouhodobé zdraví kostí a budoucí riziko zlomenin u dospělých a pediatrických pacientů jsou celkově nejisté.

- **Jestliže máte problémy s játry nebo prodělal(a)-li jste v minulosti jaterní onemocnění, včetně hepatitidy (zánětu jater).** U pacientů s jaterním onemocněním včetně chronické hepatitidy B nebo C, kteří jsou léčeni antiretroviroty, je vyšší riziko výskytu závažných a potenciálně smrtelných jaterních komplikací. Jestliže trpíte infekcí virem hepatitidy B, Váš lékař pečlivě zváží nejlepší léčebný režim pro Vás.

Jestliže trpíte infekcí virem hepatitidy B, mohou se jaterní problémy zhoršit poté, co přestanete přípravek Stribild užívat. Je důležité nepřestat užívat přípravek Stribild, aniž byste se poradil(a) se svým lékařem, viz bod 3, Nepřestávejte užívat přípravek Stribild.

- **Jestliže jste starší než 65 let.** Přípravek Stribild nebyl studován u pacientů starších než 65 let. Jste-li starší a byl Vám předepsán přípravek Stribild, Váš lékař Vás bude pečlivě sledovat.

→ **Platí-li pro Vás kterýkoli z výše uvedených bodů, poraďte se se svým lékařem, než začnete užívat přípravek Stribild.**

Během užívání přípravku Stribild

Jakmile začnete užívat přípravek Stribild, sledujte:

- jakoukoli **známku infekce nebo zánětu**
- **problémy s kostmi**

→ **Jestliže zaznamenáte kterýkoli z těchto příznaků, sdělte to ihned svému lékaři.**

Děti a dospívající

Tento léčivý přípravek nedávejte dětem mladším než 12 let. Použití přípravku Stribild u dětí mladších než 12 let a s tělesnou hmotností menší než 35 kg nebylo zkoumáno.

Další léčivé přípravky a přípravek Stribild

Některé léky nesmí být nikdy užívány společně s přípravkem Stribild.

Jsou uvedeny výše pod nadpisem „Neužívejte přípravek Stribild, jestliže užíváte jeden z těchto léků“.

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo které jste v nedávné době užíval(a). Přípravek Stribild a jiné léčivé přípravky na sebe mohou vzájemně působit. Následkem toho může být ovlivněno množství přípravku Stribild nebo jiných přípravků ve Vaší krvi. To může způsobit, že léčivé přípravky přestanou správně působit nebo že se zhorší některé nežádoucí účinky. V některých případech může Váš lékař změnit dávkování přípravků a bude kontrolovat jejich hladiny v krvi.

Zejména je důležité, abyste informoval(a) svého lékaře, jestliže užíváte kterýkoli z následujících léků:

- **jakékoli jiné léky, které obsahují:**
 - **tenofovir-disoproxil**
 - **tenofovir-alafenamid**
 - **lamivudin**
 - **adefovir-dipivoxil**
- **léky, které mohou poškozovat ledviny, například:**
 - aminoglykosidy (jako například streptomycin, neomycin a gentamicin), vankomycin (užívané k léčbě bakteriální infekce)
 - foskarnet, ganciklovir, cidofovir (užívané k léčbě virové infekce)
 - amfotericin B, pentamidin (užívané k léčbě plísněvé infekce)
 - interleukin-2, rovněž nazývaný aldesleukin (užívané k léčbě zhoubného nádorového onemocnění)
 - nesteroidní protizánětlivá léčiva (NSAID, užívané k léčbě bolestivých stavů kostí nebo svalů)

Rovněž je důležité, abyste informoval(a) svého lékaře, jestliže užíváte kterýkoli z následujících typů léků:

- **antimykotika**, užívaná k léčbě plísňových infekcí, jako například:
 - ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, flukonazol a posakonazol
- **antivirotika**, užívaná k léčbě infekce virem hepatitidy C:
 - ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir a sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir
- **antibiotika**, užívaná k léčbě bakteriálních infekcí, včetně tuberkulózy, která obsahují:
 - rifabutin, klarithromycin nebo telithromycin
- **antidepresiva**, užívaná k léčbě deprese:
 - léky obsahující trazodon nebo escitalopram
- **sedativa a hypnotika**, užívaná k léčbě úzkosti:
 - buspiron, klorazepát, diazepam, estazolam, flurazepam a zolpidem
- **imunosupresiva**, užívaná k potlačení imunitní odpovědi těla po transplantaci, jako jsou například:
 - cyklosporin, sirolimus a takrolimus
- **kortikosteroidy**, včetně:
 - betamethasonu, budesonidu, flutikasonu, mometasonu, prednisonu, triamcinolonu.Tyto léky se používají k léčbě alergií, astmatu, zánětlivých onemocnění střev, zánětlivých onemocnění kůže, očí, kloubů a svalů a dalších zánětlivých onemocnění. Tyto léky se většinou podávají ústy, inhalací, injekcí nebo se aplikují na kůži nebo do oka. Pokud nelze použít alternativní léčbu, užívejte je pouze po lékařském posouzení a Váš lékař Vás má pečlivě sledovat z hlediska nežádoucích účinků kortikosteroidů.
- **léky užívané k léčbě cukrovky:**
 - metformin
- **antikoncepční pilulky**, užívané k zabránění těhotenství
- **léky na erektilní dysfunkci**, užívané k léčbě impotence, jako je například:
 - sildenafil, tadalafil a vardenafil
- **léky na srdce**, jako je například:
 - digoxin, disopyramid, flekainid, lidokain, mexiletin, propafenon, metoprolol, timolol, amlodipin, diltiazem, felodipin, nikardipin, nifedipin a verapamil
- **léky užívané k léčbě plicní arteriální hypertenze:**
 - bosentan
- **antikoagulantia**, užívaná k prevenci a léčbě krevních sraženin, jako jsou například:
 - warfarin, edoxaban, apixaban a rivaroxaban
- **bronchodilatancia**, užívané k léčbě astmatu a dalších plicních problémů:
 - salmeterol
- **léky snižující hladinu cholesterolu**, jako je například:
 - rosuvastatin, atorvastatin, pravastatin, fluvastatin a pitavastatin
- **léky užívané k léčbě dny:**
 - kolchicin
- **antiagregancia**, užívaná ke snížení rizika tvorby krevních sraženin, jako je například:
 - klopidogrel
- **léčivé přípravky nebo perorální (podávané ústy) doplňky stravy obsahující minerály (jako jsou např. hořčík, hliník, vápník, železo, zinek)**, jako jsou například:
 - doplňky minerálů, vitaminy (včetně multivitaminů), antacida (léky snižující kyselost žaludeční šťávy) a projímadla

→ Jestliže užíváte léčivé přípravky, perorální doplňky stravy, antacida nebo projímadla obsahující minerály (jako jsou např. hořčík, hliník, vápník, železo, zinek), užívejte je alespoň 4 hodiny před nebo alespoň 4 hodiny po užití přípravku Stribild.

→ **Informujte svého lékaře, jestliže užíváte kterýkoli z těchto léků nebo jakýkoli jiný lék.**
Neukončujte léčbu bez konzultace se svým lékařem.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem či lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

- **Ihned informujte svého lékaře, pokud otěhotníte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět.** Těhotné ženy nemají přípravek Stribild užívat. Množství tohoto přípravku v krvi může v průběhu těhotenství poklesnout, což může způsobit, že přípravek nebude správně účinkovat.
- V průběhu léčby přípravkem Stribild **používejte účinnou antikoncepci.**
- **V průběhu léčby přípravkem Stribild nekojte,** protože některé léčivé látky obsažené v tomto léčivu jsou vylučovány do mateřského mléka.
- U žen infikovaných HIV se kojení nedoporučuje, protože infekce HIV se mateřským mlékem může přenést na dítě.
- Pokud kojíte nebo o kojení uvažujete, **poraďte se co nejdříve se svým lékařem.**

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Stribild může být příčinou závratí, únavy a nespavosti. Máte-li při užívání přípravku Stribild tyto potíže, neřídte dopravní prostředek ani neobsluhujte žádné přístroje nebo stroje.

Přípravek Stribild obsahuje laktosu

Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

Přípravek Stribild obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Stribild užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená dávka pro dospělé a dospívající ve věku od 12 do méně než 18 let s tělesnou hmotností nejméně 35 kg:

- **Jedna tableta denně spolu s jídlem.** Tableta se nesmí rozkousnout, rozdrtit ani dělit.

Vždy užívejte dávku doporučenou svým lékařem. Tím zajistíte plnou účinnost přípravku a omezíte riziko vzniku rezistence (necitlivosti) na léčbu. Neměňte dávkování, pokud tak nenařídí lékař.

Jestliže užíváte léčivé přípravky, perorální doplňky stravy, antacida nebo projímadla obsahující minerály (jako jsou např. hořčík, hliník, vápník, železo, zinek), užívejte je alespoň 4 hodiny před nebo alespoň 4 hodiny po užití přípravku Stribild.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Stribild, než jste měl(a)

Pokud náhodně požijete větší než doporučenou dávku přípravku Stribild, může se zvýšit riziko možných nežádoucích účinků tohoto léku (viz bod 4, Možné nežádoucí účinky).

Vyhledejte ihned svého lékaře nebo nejbližší lékařskou pohotovost a požádejte o radu. Vezměte s sebou lahvičku s tabletami, abyste mohl(a) snadno ukázat, co jste užil(a).

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Stribild

Je důležité, abyste nevynechal(a) žádnou dávku přípravku Stribild.

Jestliže jste vynechal(a) dávku přípravku Stribild:

- **a vzpomenete si do 18 hodin od doby**, kdy přípravek Stribild obvykle užíváte, vezměte si tabletu co nejdříve. Tabletou užijte vždy s jídlem. Další dávku užijte v obvyklou dobu.
- **a vzpomenete si až za 18 hodin nebo více od doby**, kdy přípravek Stribild obvykle užíváte, vynechanou dávku neberte. Vyčkejte a užijte následující dávku v obvyklou dobu s jídlem.

Zvracíte-li za méně než 1 hodinu po užití přípravku Stribild, užijte s jídlem další tabletu.

Nepřestávejte užívat přípravek Stribild

Nepřestávejte užívat přípravek Stribild, aniž byste informoval(a) svého lékaře. Ukončení léčby přípravkem Stribild může nepříznivě ovlivnit odpověď na budoucí léčbu. Jestliže léčbu přípravkem Stribild z nějakého důvodu ukončíte, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete znovu užívat tablety přípravku Stribild.

Jestliže Vám zásoba přípravku Stribild začne docházet, obstarejte si včas další přípravek od svého lékaře nebo lékárníka. Je to velmi důležité, neboť množství viru se může při přerušení užívání přípravku, a to i na krátkou dobu, významně zvýšit. Může pak být obtížnější onemocnění léčit.

Trpíte-li infekcí HIV a hepatitidou B, je obzvláště důležité neukončovat léčbu přípravkem Stribild, aniž byste to nejdříve konzultoval(a) se svým lékařem. V období několika měsíců po ukončení léčby mohou být nezbytné krevní testy. U některých pacientů s pokročilým jaterním onemocněním nebo cirhózou jater se ukončení léčby nedoporučuje, protože to může vést ke zhoršení hepatitidy, které může pacienta ohrožovat na životě.

→ **Ihned informujte svého lékaře** o nových nebo neobvyklých příznacích, které zaznamenáte po ukončení léčby, zvláště o příznacích, které byste spojoval(a) s infekcí virem hepatitidy B (jako jsou zežloutnutí kůže nebo očního bělma, tmavá moč „barvy čaje“, světlá stolice, ztráta chuti k jídlu trvající několik dnů či déle, pocit na zvracení nebo zvracení nebo bolesti v oblasti břicha.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Během léčby infekce HIV může dojít ke zvýšení tělesné hmotnosti a zvýšení hladin lipidů (tuků) a glukosy v krvi. To je částečně spojeno se zlepšením zdravotního stavu a životním stylem a v případě lipidů v krvi někdy se samotnou léčbou infekce HIV. Váš lékař bude provádět vyšetření, aby tyto změny zjistil.

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Při léčbě infekce HIV není někdy možné zjistit, zda jsou některé nežádoucí účinky způsobeny přípravkem Stribild, jiným léčivým přípravkem, který užíváte, nebo samotným onemocněním HIV.

Možné závažné nežádoucí účinky: ihned informujte svého lékaře

- **Laktátová acidóza** (nadbytek kyseliny mléčné v krvi) je vzácný, ale závažný nežádoucí účinek některých přípravků užívaných k léčbě infekce HIV, který může pacienta ohrožovat na životě. Laktátová acidóza se vyskytuje častěji u žen – zejména s nadváhou a u osob s onemocněním jater. Následující nežádoucí účinky mohou být známkami laktátové acidózy:
 - hluboké, rychlé dýchání

- únava a pocit ospalosti
- pocit na zvracení, zvracení
- bolesti břicha

→ **Domníváte-li se, že byste mohl(a) mít laktátovou acidózu, ihned vyhledejte svého lékaře.**

- **Jakékoliv známky zánětu nebo infekce.** U některých pacientů s infekcí HIV v pokročilém stádiu (AIDS) a anamnézou oportunních infekcí (infekce objevující se u lidí se slabým imunitním systémem) se mohou známky a příznaky zánětu z dřívějších infekcí objevit brzy po zahájení léčby HIV. Předpokládá se, že tyto příznaky jsou zapříčiněny zlepšením imunitní odpovědi těla, což umožňuje tělu bojovat s infekcí, která mohla být přítomna i bez zřetelných příznaků. Kromě oportunních infekcí se mohou také objevit autoimunitní onemocnění (stav, při kterém imunitní systém napadá zdravou tělesnou tkáň) poté, co začnete užívat léky k léčbě infekce HIV. Autoimunitní onemocnění se mohou objevit měsíce po zahájení léčby. Pokud si všimnete jakýchkoli příznaků infekce nebo jiných příznaků, jako jsou svalová slabost, slabost začínající v rukách a nohách a směřující nahoru k trupu, pocit bušení srdce, třes nebo zvýšenou aktivitu, informujte ihned svého lékaře, abyste vyhledal(a) nezbytnou léčbu.

→ **Jestliže zaznamenáte známky a příznaky zánětu nebo infekce, ihned informujte svého lékaře.**

Velmi časté nežádoucí účinky

(mohou postihnout alespoň 1 z 10 léčených pacientů)

- průjem
- zvracení
- pocit na zvracení
- slabost
- bolest hlavy, závratě
- vyrážka
- úbytek kostní hmoty

Testy mohou rovněž ukázat:

- snížení hladiny fosfátů v krvi
- zvýšení hladin kreatinkinázy v krvi, což může mít za následek bolest a slabost svalů

Časté nežádoucí účinky

(mohou se vyskytnout u 1 až 10 ze 100 léčených pacientů)

- snížená chuť k jídlu
- potíže se spánkem (nespavost), neobvyklé sny
- bolesti, bolesti břicha
- problémy s trávením vedoucí k nepříjemnému pocitu po jídle (dyspepsie)
- pocit nadýmání
- zácpa, větry (flatulence)
- vyrážka (zahrnující červené tečky nebo skvrny, někdy s tvorbou puchýřků a otoků kůže), které mohou být alergickou reakcí, svědění, změny barvy kůže, včetně skvrnitého ztmavnutí kůže
- jiné alergické reakce
- únava

Testy mohou rovněž ukázat:

- nízký počet bílých krvinek (který může zvyšovat náchylnost k infekci)
- zvýšení hladiny cukru, mastných kyselin (triacylglycerolů), bilirubinu v krvi
- problémy s játry a slinivkou břišní
- zvýšené hladiny kreatininu v krvi

Méně časté nežádoucí účinky

(mohou se vyskytnout až u 1 ze 100 léčených pacientů)

- sebevražedné myšlenky nebo pokusy (u pacientů, kteří měli dříve depresi nebo duševní problémy), deprese

- bolesti v zádech, jejichž příčinou jsou problémy s ledvinami, včetně selhání ledvin. Váš lékař může udělat krevní testy, aby zjistil, zda Vaše ledviny pracují správně
- poškození buněk ledvinných kanálků
- otoky obličeje, rtů, jazyka nebo hrdla
- bolesti břicha, jejichž příčinou je zánět slinivky břišní (pankreatitida)
- rozpad svalové tkáně, svalová bolest či svalová slabost

Testy mohou rovněž ukázat:

- anemie (nízký počet červených krvinek)
- snížené hladiny draslíku v krvi
- změny moči

Vzácné nežádoucí účinky

(mohou se vyskytnout až u 1 z 1 000 léčených pacientů)

- laktátová acidóza (viz Možné závažné nežádoucí účinky: ihned informujte svého lékaře)
- žlutá kůže nebo oči, svědění nebo bolesti břicha, jejichž příčinou je zánět jater (hepatitida)
- zvýšené ukládání tuku v játrech
- zánět ledvin
- vylučování velkého množství moči a pocit žízně
- měknutí kostí (spojeno s bolestí kostí a někdy vedoucí ke zlomeninám)

Z důvodu poškození buněk ledvinných kanálků se může objevit rozpad svalové tkáně, měknutí kostí (spojeno s bolestí kostí a někdy vedoucí ke zlomeninám), svalová bolest, svalová slabost a snížení hladiny draslíku nebo fosfátů v krvi.

→ Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků v závažné míře, informujte svého lékaře.

Jiné účinky, které se mohou vyskytnout během léčby HIV

Frekvence následujících nežádoucích účinků není známa (frekvenci z dostupných údajů nelze určit).

- **Problémy s kostmi.** U některých pacientů užívajících kombinované antiretrovirové přípravky, jako je přípravek Stribild, se může vyvinout onemocnění kostí nazývané osteonekróza (odumírání kostní tkáně následkem ztráty krevního zásobení kostí). Dlouhodobé užívání léků tohoto typu, užívání kortikosteroidů, pití alkoholu, velmi slabý imunitní systém a nadváha jsou některými z mnoha rizikových faktorů pro rozvoj tohoto onemocnění. Známkami osteonekrózy jsou:
 - ztuhlost kloubů
 - bolesti kloubů (zejména kyčelních, kolenních, ramenních)
 - potíže při pohybu

Další účinky u dětí

- U dětí, jimž byl podán emtricitabin, se velmi často projeví změny barvy kůže, včetně
 - tmavých skvrn na kůži.
- U dětí se často vyskytoval nízký počet červených krvinek (anemie),
 - a to může mít za následek únavu nebo dušnost dítěte.

→ Jestliže se u Vás vyskytne kterýkoliv z těchto příznaků, informujte svého lékaře.

→ Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Stribild uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na lahvičce a krabičce za {EXP}. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Stribild obsahuje

Léčivými látkami jsou elvitegravirum, cobicistatum, emtricitabinum a tenofovirum disoproxilum. Jedna potahovaná tableta přípravku Stribild obsahuje elvitegravirum 150 mg, cobicistatum 150 mg, emtricitabinum 200 mg a tenofovirum disoproxilum 245 mg (což odpovídá tenofoviri disoproxili fumaras 300 mg nebo tenofovirum 136 mg).

Dalšími složkami jsou

Jádro tablety:

Sodná sůl kroskarmelosy (E468), hyprolosa (E463), monohydrát laktosy, magnesium-stearát (E572), mikrokryсталická celulóza (E460), oxid křemičitý (E551), natrium-lauryl-sulfát.

Potahová vrstva tablety:

Hlinitý lak indigokarmínu (E132), makrogol 3350 (E1521), částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol (E1203), mastek (E553b), oxid titaničitý (E171), žlutý oxid železitý (E172).

Jak přípravek Stribild vypadá a co obsahuje toto balení

Stribild potahované tablety jsou zelené tablety ve tvaru tobolky, na jedné straně je vyraženo slovo „GSI“ a na druhé straně číslo „1“ ve čtvercovém rámečku. Přípravek Stribild je dodáván v lahvičkách obsahujících 30 tablet (s vysoušedlem silikagel, který musí být uchováván v lahvičce, protože pomáhá chránit tablety). Vysoušedlo silikagel je obsaženo v samostatném sáčku nebo nádobce a není určeno k vnitřnímu užití.

K dispozici jsou následující velikosti balení: 1 lahvička obsahující 30 potahovaných tablet nebo krabička obsahující 90 (3 lahvičky po 30) potahovaných tablet. Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irsko

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

Hrvatska

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

România

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

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

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována <{MM/RRRR}> <{měsíc RRRR}>.

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA IV
VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ ZMĚNY V REGISTRACI

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy / aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) kobicistatu/elvitegraviru/emtricitabinu/tenofovir-disoproxil dospel výbor PRAC k těmto vědeckým závěrům:

Vzhledem k dostupným údajům z klinických studií, literatury a spontánních hlášení týkajících se poklesu kostní hustoty považuje výbor PRAC kauzální souvislost mezi kobicistatem/elvitegravirem/emtricitabinem/tenofovir-disoproxilem a poklesem kostní hustoty za přinejmenším opodstatněně možnou. Výbor PRAC rovněž zvážil, že stávající upozornění/opatření týkající se účinků na kosti by měla být dále doplněna. Výbor PRAC dospěl k závěru, že informace o léčivých přípravcích obsahujících kobicistat/elvitegravir/emtricitabin/tenofovir-disoproxil mají být odpovídajícím způsobem upraveny.

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC výbor CHMP souhlasí s celkovými závěry a důvody pro doporučení výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se kobicistatu/elvitegraviru/emtricitabinu/tenofovir-disoproxil výbor CHMP zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího / léčivých přípravků obsahujících kobicistat/elvitegravir/emtricitabin/tenofovir-disoproxil zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Výbor CHMP doporučuje změnu v registraci.