

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Stribild 150 mg/150 mg/200 mg/245 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 150 mg elvitegravir, 150 mg cobicistat, 200 mg emtricitabine και 245 mg tenofovir disoproxil (που ισοδυναμεί με 300 mg tenofovir disoproxil fumarate ή 136 mg tenofovir).

Έκδοχα με γνωστή δράση:

Κάθε δισκίο περιέχει 10,4 mg λακτόζη (ως μονοϋδρική).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, πράσινου χρώματος και σχήματος καψακίου, διαστάσεων 20 mm x 10 mm που φέρει στη μία του πλευρά χαραγμένη την ένδειξη «GSI» και στην άλλη του πλευρά την ένδειξη «1» μέσα σε τετράγωνο πλαίσιο.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Stribild ενδείκνυται για τη θεραπεία της λοίμωξης από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας 1 (HIV-1), σε ενήλικες ηλικίας 18 ετών και άνω που είναι πρωτοθεραπευόμενοι με αντιρετροϊκή αγωγή ή έχουν προσβληθεί από ιό HIV-1 χωρίς γνωστές μεταλλάξεις που συσχετίζονται με αντοχή σε οποιονδήποτε από τους τρεις αντιρετροϊκούς παράγοντες στο Stribild (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 5.1).

Το Stribild ενδείκνυται επίσης για τη θεραπεία της λοίμωξης από τον ιό HIV-1 σε εφήβους ηλικίας 12 έως < 18 ετών, βάρους  $\geq 35$  kg που έχουν προσβληθεί από ιό HIV-1 χωρίς γνωστές μεταλλάξεις που συσχετίζονται με αντοχή σε οποιονδήποτε από τους τρεις αντιρετροϊκούς παράγοντες που περιέχονται στο Stribild και που έχουν εμφανίσει τοξικότητες οι οποίες αποκλείουν τη χρήση άλλων θεραπευτικών σχημάτων που δεν περιέχουν tenofovir disoproxil (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 5.1).

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Την έναρξη θεραπείας πρέπει να αναλαμβάνει γιατρός με εμπειρία στο χειρισμό λοιμώξεων από τον ιό HIV.

#### Δοσολογία

*Ενήλικες και έφηβοι ηλικίας 12 ετών και άνω, βάρους τουλάχιστον 35 kg:* Ένα δισκίο, μία φορά ημερησίως μαζί με την τροφή.

Εάν ένας ασθενής παραλείψει κάποια δόση του Stribild εντός 18 ωρών από την κανονική ώρα λήψης της δόσης, ο ασθενής πρέπει να πάρει το Stribild μαζί με την τροφή όσο το δυνατό γρηγορότερα και να συνεχίσει το κανονικό δοσολογικό πρόγραμμα. Εάν ένας ασθενής παραλείψει κάποια δόση του

Stribild για περισσότερο από 18 ώρες και πλησιάζει η ώρα για την επόμενη δόση, ο ασθενής δεν πρέπει να πάρει τη δόση που παρέλειψε, αλλά απλά να συνεχίσει το κανονικό δοσολογικό πρόγραμμα.

Εάν ο ασθενής κάνει εμετό εντός 1 ώρας από τη λήψη του Stribild, πρέπει να πάρει ένα άλλο δισκίο.

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### *Ηλικιωμένοι*

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία βάσει των οποίων να προταθεί δόση για ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης των 65 ετών (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1). Το Stribild πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ηλικιωμένους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.4).

#### *Ενήλικες με νεφρική δυσλειτουργία*

Η αγωγή με Stribild δεν πρέπει να αρχίζει σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης κάτω των 70 ml/min (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2). Βλ. παράγραφο 4.4 σχετικά με την έναρξη του Stribild σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης κάτω των 90 ml/min.

Το Stribild πρέπει να διακοπεί εάν η κάθαρση κρεατινίνης μειωθεί κάτω των 50 ml/min κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Stribild, καθώς απαιτείται αναπροσαρμογή του δοσολογικού μεσοδιαστήματος για την emtricitabine και το tenofovir disoproxil και αυτή δεν μπορεί να επιτευχθεί με το δισκίο συνδυασμού σταθερής δόσης (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2). Βλ. παράγραφο 4.4 σχετικά με ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης που πέφτει κάτω από 70 ml/min ενόσω βρίσκονται υπό θεραπεία με το Stribild.

#### *Παιδιατρικοί ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία*

Η χρήση του Stribild δεν συνιστάται σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.4).

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Stribild σε ασθενείς με ήπια (Child-Pugh Κατηγορία A) ή μέτρια (Child-Pugh Κατηγορία B) ηπατική δυσλειτουργία. Το Stribild δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh Κατηγορία C). Συνεπώς, το Stribild δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Αν το Stribild διακοπεί σε ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό HIV και από τον ιό της ηπατίτιδας B (HBV), οι ασθενείς αυτοί πρέπει να παρακολουθούνται στενά για ένδειξη έξαρσης της ηπατίτιδας (βλ. παράγραφο 4.4).

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Stribild σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών ή βάρους < 35 kg δεν έχουν τεκμηριωθεί (βλ. παράγραφο 5.2).

### Τρόπος χορήγησης

Το Stribild πρέπει να λαμβάνεται από του στόματος, μία φορά ημερησίως μαζί με την τροφή (βλ. παράγραφο 5.2). Το επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο δεν πρέπει να μασιέται ή να σπάζεται.

## **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Ασθενείς που έχουν προηγουμένως διακόψει τη θεραπεία με tenofovir disoproxil λόγω νεφρικής τοξικότητας, με ή χωρίς αναστροφή των επιδράσεων μετά τη διακοπή.

Αντενδείκνυται η συγχορήγηση με τα φαρμακευτικά προϊόντα που εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από το CYP3A για την κάθαρση και για τα οποία οι αυξημένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα σχετίζονται με

σοβαρά ή/και απειλητικά για τη ζωή συμβάντα. Συνεπώς, το Stribild δεν πρέπει να συγχωρηγείται με φαρμακευτικά προϊόντα που περιλαμβάνουν, μεταξύ άλλων, τα ακόλουθα (βλ. παράγραφο 4.5):

- ανταγωνιστές άλφα 1-αδρενεργικών υποδοχέων: αλφουζοσίνη
- αντιαρρυθμικά: αμιωδαρόνη, κινιδίνη
- παράγωγα ερυσιβώδους ολύρας: διυδροεργοταμίνη, εργομετρίνη, εργοταμίνη
- παράγοντες γαστρεντερικής κινητικότητας: σισαπρίδη
- αναστολείς της HMG Co-A αναγωγάσης: λοβαστατίνη, σιμβαστατίνη
- νευροληπτικά/αντιψυχωσικά: πιμοζίδη, λουρασιδόνη
- αναστολείς της PDE-5: σιλδεναφίλη για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης
- ηρεμιστικά/υπνωτικά: χορηγούμενη από του στόματος μιδαζολάμη, τριαζολάμη

Αντενδείκνυται η συγχωρήγηση με τα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι ισχυροί επαγωγείς του CYP3A λόγω της πιθανότητας απώλειας της ιολογικής ανταπόκρισης και πιθανής αντοχής στο Stribild. Συνεπώς, το Stribild δεν πρέπει να συγχωρηγείται με φαρμακευτικά προϊόντα που περιλαμβάνουν, μεταξύ άλλων, τα ακόλουθα (βλ. παράγραφο 4.5):

- αντιεπιληπτικά: καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη
- αντιμυκοβακτηριακά: ριφαμικίνη
- προϊόντα βοτάνων: St. John's wort (*Hypericum perforatum* / υπερικό / βαλσαμόχορτο)

Αντενδείκνυται η συγχωρήγηση με ετεξλική δαβιγατράνη, ένα υπόστρωμα P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp) (βλ. παράγραφο 4.5).

#### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

##### Επιδράσεις στους νεφρούς και στα οστά σε ενήλικες

###### *Επιδράσεις στους νεφρούς*

Η emtricitabine και το tenofovir απεκκρίνονται κυρίως από τους νεφρούς, μέσω ενός συνδυασμού σπειραματικής διήθησης και ενεργού σωληναριακής απέκκρισης. Νεφρική έκπτωση, νεφρική δυσλειτουργία, αυξημένη κρεατινίνη, υποφωσφαταιμία και κεντρική σωληναριοπάθεια (συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Fanconi), έχουν αναφερθεί με τη χρήση του tenofovir disoproxil (βλ. παράγραφο 4.8).

Υπάρχουν επί του παρόντος ανεπαρκή δεδομένα για να καθοριστεί εάν η συγχωρήγηση του tenofovir disoproxil και του cobicistat σχετίζεται με μεγαλύτερο κίνδυνο νεφρικών ανεπιθύμητων ενεργειών σε σύγκριση με αγωγές που περιλαμβάνουν το tenofovir disoproxil χωρίς το cobicistat.

Ασθενείς που έχουν προηγουμένως διακόψει τη θεραπεία με tenofovir disoproxil λόγω νεφρικής τοξικότητας, με ή χωρίς αναστροφή των επιδράσεων μετά τη διακοπή, δεν πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία με το Stribild (βλ. παράγραφο 4.3).

###### *Παρακολούθηση των νεφρών*

###### *Πριν την έναρξη της θεραπείας με Stribild*

Πρέπει να υπολογίζεται η κάθαρση κρεατινίνης και να καθορίζεται η γλυκόζη ούρων και η πρωτεΐνη ούρων σε όλους τους ασθενείς. Η αγωγή με Stribild δεν πρέπει να αρχίζει σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 70 ml/min. Συνιστάται να μην αρχίζει η αγωγή με Stribild σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 90 ml/min εκτός εάν, μετά από αξιολόγηση των διαθέσιμων επιλογών θεραπείας, θεωρηθεί ότι το Stribild αποτελεί την προτιμώμενη θεραπεία για το συγκεκριμένο ασθενή.

###### *Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Stribild*

Η κάθαρση κρεατινίνης, φώσφορος ορού, γλυκόζη ούρων και πρωτεΐνη ούρων πρέπει να παρακολουθούνται κάθε τέσσερις εβδομάδες κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους και στη συνέχεια κάθε τρεις μήνες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Stribild. Σε ασθενείς με κίνδυνο για νεφρική δυσλειτουργία, απαιτείται συχνότερη παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας.

Το cobicistat αναστέλλει τη σωληναριακή απέκκριση της κρεατινίνης και ενδέχεται να προκαλέσει μέτριες αυξήσεις στην κρεατινίνη ορού και μέτριες μειώσεις στην κάθαρση κρεατινίνης (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς που παρουσιάζουν επιβεβαιωμένη αύξηση στην κρεατινίνη ορού μεγαλύτερη από 26,5 μmol/l (0,3 mg/dl) από την έναρξη πρέπει να παρακολουθούνται στενά για τη νεφρική ασφάλεια.

Βλ. επίσης την ενότητα Συγχορήγηση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων παρακάτω.

#### *Διαχείριση των νεφρών*

Αν τα επίπεδα φωσφόρου ορού είναι < 0,48 mmol/l (1,5 mg/dl) ή η κάθαρση κρεατινίνης μειώνεται σε < 70 ml/min, η νεφρική λειτουργία πρέπει να επαναξιολογείται εντός μίας εβδομάδας, συμπεριλαμβανομένων και μετρήσεων των συγκεντρώσεων γλυκόζης αίματος, καλίου αίματος και γλυκόζης ούρων (βλ. παράγραφο 4.8). Συνιστάται να διακόπτεται η θεραπεία με Stribild σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης που πέφτει σε < 70 ml/min ενώ βρίσκονται υπό θεραπεία, εκτός εάν θεωρηθεί ότι το ενδεχόμενο όφελος αυτού του συνδυασμού αντιρετροϊκών παραγόντων για το συγκεκριμένο ασθενή υπερσκελίζει τους πιθανούς κινδύνους από τη συνέχιση της θεραπείας. Η διακοπή της θεραπείας με το Stribild θα πρέπει επίσης να ληφθεί υπόψη στην περίπτωση προοδευτικής μείωσης της νεφρικής λειτουργίας όταν δεν έχει αναγνωρισθεί κάποια άλλη αιτία.

Θα πρέπει να διακόπτεται η θεραπεία με Stribild σε ασθενείς με επιβεβαιωμένη κάθαρση κρεατινίνης που πέφτει σε < 50 ml/min (δεδομένου ότι οι απαιτούμενες αναπροσαρμογές του δοσολογικού μεσοδιαστήματος δεν είναι δυνατές χρησιμοποιώντας αυτό το δισκίο συνδυασμού σταθερής δόσης) ή με μείωση του φωσφόρου ορού σε < 0,32 mmol/l (1,0 mg/dl) (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

#### *Επιδράσεις στα οστά*

Οστικές διαταραχές, όπως οστεομαλακία, οι οποίες μπορούν να εκδηλωθούν ως επίμονο ή επιδεινούμενο οστικό άλγος και οι οποίες μπορούν να συμβάλλουν όχι συχνά σε κατάγματα, μπορεί να σχετίζονται με επαγόμενη από το tenofovir disoproxil κεντρική νεφρική σωληναριοπάθεια (βλ. παράγραφο 4.8).

Στη Μελέτη Φάσης 3 GS-US-236-0103, η ΟΠ αξιολογήθηκε σε ένα μη τυχαίο υποσύνολο 120 ατόμων (ομάδα Stribild n = 54, ομάδα ενισχυμένου με ritonavir atazanavir (ATV/r) συν emtricitabine (FTC)/tenofovir disoproxil n = 66). Οι μέσες ποσοστιαίες μειώσεις στην ΟΠ από την έναρξη κατά την Εβδομάδα 144 στην ομάδα Stribild ήταν συγκρίσιμες με την ομάδα ATV/r+FTC/tenofovir disoproxil στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης (-1,43% έναντι -3,68%, αντίστοιχα) και στο ισχίο (-2,83% έναντι -3,77%, αντίστοιχα). Στις μελέτες Φάσης 3 GS-US-236-0102 και GS-US-236-0103, οστικά κατάγματα συνέβησαν σε 27 άτομα (3,9%) στην ομάδα Stribild, 8 άτομα (2,3%) στην ομάδα EFV/FTC/tenofovir disoproxil και 19 άτομα (5,4%) στην ομάδα ATV/r+FTC/tenofovir disoproxil.

Μειώσεις της οστικής πυκνότητας (ΟΠ) έχουν παρατηρηθεί με το tenofovir disoproxil σε τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές διάρκειας έως και 144 εβδομάδων σε ασθενείς με λοίμωξη από τον ιό HIV ή τον ιό HBV. Αυτές οι μειώσεις της ΟΠ γενικά βελτιώθηκαν μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Σε άλλες μελέτες (προοπτικές και συγχρονικές), οι πιο έντονες μειώσεις στην ΟΠ παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με tenofovir disoproxil ως μέρος ενός θεραπευτικού σχήματος που περιείχε ενισχυμένο αναστολέα πρωτεάσης. Συνολικά, λαμβανομένων υπόψη των οστικών διαταραχών που συνδέονται με το tenofovir disoproxil και των περιορισμών των μακροπρόθεσμων δεδομένων για την επίδραση του tenofovir disoproxil στην υγεία των οστών και στον κίνδυνο καταγμάτων, θα πρέπει να εξετάζονται εναλλακτικά θεραπευτικά σχήματα για ασθενείς με οστεοπόρωση ή με ιστορικό καταγμάτων των οστών.

Επί υπόνοιας ή ανίχνευσης οστικών διαταραχών πρέπει να διενεργείται η κατάλληλη εξέταση.

## Επιδράσεις στους νεφρούς και στα οστά στον παιδιατρικό πληθυσμό

Υπάρχουν αβεβαιότητες που συνδέονται με τις μακροπρόθεσμες επιδράσεις της τοξικότητας του tenofovir disoproxil στους νεφρούς και στα οστά. Επιπλέον, η αναστρεψιμότητα της νεφρικής τοξικότητας δεν μπορεί να εξακριβωθεί πλήρως. Συνεπώς, συνιστάται μια διεπιστημονική προσέγγιση, προκειμένου να αξιολογηθεί κατάλληλα και κατά περίπτωση η σχέση οφέλους/κινδύνου της θεραπείας, να αποφασιστεί η κατάλληλη παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας (συμπεριλαμβανομένης της απόφασης διακοπής της θεραπείας) και να εξεταστεί η ανάγκη συμπλήρωσης.

### *Επιδράσεις στους νεφρούς*

Σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 2 έως < 12 ετών με HIV-1 λοίμωξη έχουν αναφερθεί στο πλαίσιο κλινικής μελέτης του tenofovir disoproxil (GS-US-104-0352) νεφρικές ανεπιθύμητες ενέργειες που συνάδουν με κεντρική νεφρική σωληναριοπάθεια (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1).

### *Παρακολούθηση των νεφρών*

Η νεφρική λειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης και γλυκόζη ούρων και πρωτεΐνη ούρων) θα πρέπει να αξιολογείται πριν από την έναρξη της θεραπείας, και η κάθαρση κρεατινίνης, η γλυκόζη ούρων και η πρωτεΐνη ούρων θα πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της θεραπείας όπως στους ενήλικες με λοίμωξη από τον ιό HIV-1 (βλ. παραπάνω).

### *Διαχείριση των νεφρών*

Αν επιβεβαιωθεί ότι τα επίπεδα φωσφόρου του ορού είναι < 0,96 mmol/l (3,0 mg/dl) σε οποιονδήποτε παιδιατρικό ασθενή που λαμβάνει Stribild, η νεφρική λειτουργία πρέπει να επαναξιολογείται εντός μίας εβδομάδας, συμπεριλαμβανομένων και μετρήσεων των συγκεντρώσεων γλυκόζης αίματος, καλίου αίματος και γλυκόζης ούρων (βλ. παράγραφο 4.8, κεντρική σωληναριοπάθεια). Αν νεφρικές διαταραχές πιθανολογούνται ή ανιχνευτούν πρέπει να ζητείται η συμβουλή νεφρολόγου, ώστε να εξεταστεί το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας. Η διακοπή της θεραπείας με το Stribild θα πρέπει επίσης να εξεταστεί ως ενδεχόμενο στην περίπτωση προοδευτικής έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας, όταν δεν έχει εντοπιστεί κάποια άλλη αιτία. Όπως και οι ενήλικες, οι έφηβοι που παρουσιάζουν επιβεβαιωμένη αύξηση στην κρεατινίνη ορού μεγαλύτερη από 26,5 μmol/l (0,3 mg/dl) από την έναρξη πρέπει να παρακολουθούνται στενά για την ασφάλεια των νεφρών τους (βλ. παραπάνω).

### *Συγχορήγηση και κίνδυνος νεφρικής τοξικότητας*

Ισχύουν οι ίδιες συστάσεις, όπως για τους ενήλικες (βλ. Συγχορήγηση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων παρακάτω).

### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Η χρήση του Stribild δεν συνιστάται σε παιδιατρικούς ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).

Η αγωγή με Stribild δεν πρέπει να αρχίζει σε παιδιατρικούς ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία και πρέπει να διακόπτεται σε παιδιατρικούς ασθενείς που αναπτύσσουν νεφρική δυσλειτουργία κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Stribild.

### *Επιδράσεις στα οστά*

Το tenofovir disoproxil μπορεί να προκαλέσει μείωση της ΟΠ. Οι επιδράσεις των μεταβολών στην ΟΠ που συσχετίζονται με το tenofovir disoproxil στη μακροπρόθεσμη υγεία των οστών και στον κίνδυνο μελλοντικών καταγμάτων δεν είναι βέβαιες (βλ. παράγραφο 5.1).

Σε μια κλινική μελέτη πρωτοθεραπευόμενων ασθενών ηλικίας 12 έως < 18 ετών (n = 50) με λοίμωξη από ιό HIV-1, παρατηρήθηκαν μικρές μειώσεις στις μέσες βαθμολογίες Z ΟΠ μετά τη θεραπεία με Stribild (βλ. παράγραφο 4.8).

Εάν διαταραχές στα οστά πιθανολογούνται ή ανιχνευτούν σε παιδιατρικούς ασθενείς, θα πρέπει να ζητείται η συμβουλή ενδοκρινολόγου και/ή νεφρολόγου.

### Ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό HIV και τον ιό της ηπατίτιδας B ή C

Ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα B ή C οι οποίοι λαμβάνουν αντιρετροϊκή αγωγή έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών και δυνητικά θανατηφόρων ηπατικών ανεπιθύμητων ενεργειών.

Οι γιατροί πρέπει να ανατρέχουν στις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες των αγωγών κατά του HIV για τη βέλτιστη διαχείριση της HIV λοίμωξης σε ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας B (HBV).

Σε περίπτωση συγχρόνησης αντικής αγωγής για ηπατίτιδα B ή C, παρακαλώ, ανατρέξτε επίσης στις σχετικές με τα φαρμακευτικά αυτά προϊόντα Περιλήψεις Χαρακτηριστικών του Προϊόντος. Το Stribild δεν πρέπει να συγχωρηγείται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν tenofovir disoproxil, λαμβουδίνη ή adefovir dipiroxil τα οποία χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας B.

Η διακοπή της αγωγής με Stribild σε ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό HIV και τον ιό HBV μπορεί να συσχετισθεί με σοβαρές, οξείες εξάρσεις ηπατίτιδας. Ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό HIV και τον ιό HBV που διακόπτουν το Stribild, πρέπει να παρακολουθούνται στενά με κλινικό και εργαστηριακό επακόλουθο έλεγχο για τουλάχιστον αρκετούς μήνες μετά τη διακοπή της αγωγής. Εάν χρειάζεται, μπορεί να δικαιολογείται η έναρξη της θεραπείας για ηπατίτιδα B. Σε ασθενείς με προχωρημένη ηπατική νόσο ή κίρρωση, η διακοπή της θεραπείας δεν συνιστάται, εφόσον η έξαρση της ηπατίτιδας μετά τη θεραπεία μπορεί να οδηγήσει σε έλλειψη ηπατικής αντιρρόπησης.

### Ηπατική νόσος

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Stribild σε ασθενείς με σημαντικές υποκείμενες ηπατικές διαταραχές δεν έχουν αποδειχθεί. Η φαρμακοκινητική της emtricitabine δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Η φαρμακοκινητική των elvitegravir, cobicistat και tenofovir έχει μελετηθεί σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Το Stribild δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh Κατηγορία C). Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Stribild σε ασθενείς με ήπια (Child-Pugh Κατηγορία A) ή μέτρια (Child-Pugh Κατηγορία B) ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Κατά τη διάρκεια συνδυασμένης αντιρετροϊκής αγωγής (CART), ασθενείς με προϋπάρχουσα ηπατική δυσλειτουργία συμπεριλαμβανομένης της χρόνιας ενεργού ηπατίτιδας έχουν αυξημένη συχνότητα εμφάνισης διαταραχών της ηπατικής λειτουργίας και πρέπει να παρακολουθούνται σύμφωνα με την καθιερωμένη πρακτική. Σε περίπτωση επιδείνωσης της ηπατικής νόσου στην κατηγορία αυτή των ασθενών, πρέπει να εξετάζεται η διακοπή ή η οριστική παύση της αγωγής.

### Σωματικό βάρος και μεταβολικές παράμετροι

Κατά τη διάρκεια της αντιρετροϊκής θεραπείας ενδέχεται να παρουσιαστεί αύξηση του σωματικού βάρους καθώς και των επιπέδων των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα. Οι αλλαγές αυτές μπορεί, εν μέρει, να συνδέονται με τον έλεγχο της νόσου και τον τρόπο ζωής. Αναφορικά με τα λιπίδια, σε ορισμένες περιπτώσεις υπάρχουν ενδείξεις για επίδραση της θεραπείας, ενώ όσον αφορά την αύξηση του σωματικού βάρους δεν υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις που να τη συσχετίζουν με οποιαδήποτε συγκεκριμένη θεραπεία. Η παρακολούθηση των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα πρέπει να βασίζεται στις καθιερωμένες κατευθυντήριες οδηγίες θεραπείας του HIV. Οι διαταραχές των λιπιδίων θα πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως ενδείκνυται κλινικά.

### Μιτοχονδριακή δυσλειτουργία μετά από έκθεση *in utero*

Νουκλεοσ(τ)ιδικά ανάλογα ενδέχεται να επηρεάσουν τη μιτοχονδριακή λειτουργία σε ποικίλο βαθμό, το οποίο είναι εντονότερο με τη σταβουδίνη, διδανοσίνη και ζιδοβουδίνη. Έχει αναφερθεί μιτοχονδριακή δυσλειτουργία σε HIV αρνητικά βρέφη τα οποία είχαν εκτεθεί *in utero* ή/και μετά τη

γέννηση σε νουκλεοσιδικά ανάλογα: οι αναφορές αυτές αφορούσαν κυρίως τη θεραπεία με θεραπευτικά σχήματα που περιείχαν ζιδοβουδίνη. Οι κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες αναφέρθηκαν, είναι αιματολογικές διαταραχές (αναιμία, ουδετεροπενία) και μεταβολικές διαταραχές (υψηλό επίπεδο γαλακτικού οξέος στο αίμα, υψηλό επίπεδο λιπάσης στο αίμα). Οι ενέργειες αυτές συχνά ήταν παροδικές. Έχουν αναφερθεί σπάνια νευρολογικές διαταραχές όψιμης έναρξης (υπερτονία, σπασμοί, μη φυσιολογική συμπεριφορά). Δεν είναι γνωστό επί του παρόντος, εάν τέτοιες νευρολογικές διαταραχές είναι παροδικές ή μόνιμες. Τα ευρήματα αυτά θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη για οποιοδήποτε παιδί που εκτέθηκε *in utero* σε νουκλεοσ(τ)ιδικά ανάλογα, το οποίο παρουσιάζει σοβαρά κλινικά ευρήματα αγνώστου αιτιολογίας, ιδίως νευρολογικά ευρήματα. Τα ευρήματα αυτά δεν επηρεάζουν τις παρούσες εθνικές συστάσεις για τη χρήση αντιρετροϊκής θεραπείας σε έγκυες γυναίκες, προκειμένου να προληφθεί η κάθετη μετάδοση του ιού HIV.

### Σύνδρομο Επανενεργοποίησης του Ανοσοποιητικού Συστήματος

Σε HIV οροθετικούς ασθενείς με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια ενδέχεται να εμφανιστεί, κατά την έναρξη της CART, μία φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικά ή υπολειμματικά ευκαιριακά παθογόνα και να προκληθούν σοβαρές κλινικές καταστάσεις ή επιδείνωση των συμπτωμάτων. Τέτοιες αντιδράσεις έχουν τυπικά παρουσιαστεί εντός των πρώτων εβδομάδων ή μηνών από την έναρξη της CART. Σχετικά παραδείγματα περιλαμβάνουν αμφιβληστροειδίτιδα από κυτταρομεγαλοϊό, γενικευμένες ή/και εστιακές λοιμώξεις από μυκοβακτηρίδια και πνευμονία οφειλόμενη σε *Pneumocystis jirovecii*. Θα πρέπει να εκτιμώνται οποιαδήποτε φλεγμονώδη συμπτώματα και να ορίζεται θεραπεία, όταν απαιτείται.

Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως η νόσος του Graves και η αυτοάνοση ηπατίτιδα) έχει επίσης αναφερθεί ότι εμφανίστηκαν στα πλαίσια της επανενεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος. Ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος μέχρι την εμφάνιση είναι περισσότερο κυμαινόμενος και αυτά τα συμβάντα μπορεί να συμβούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας.

### Ευκαιριακές λοιμώξεις

Ασθενείς οι οποίοι ελάμβαναν Stribild ή οποιαδήποτε άλλη αντιρετροϊκή θεραπεία μπορεί να εξακολουθήσουν να αναπτύσσουν ευκαιριακές λοιμώξεις και άλλες επιπλοκές της HIV λοίμωξης και συνεπώς πρέπει να παραμένουν υπό στενή ιατρική παρακολούθηση από γιατρούς με εμπειρία στη θεραπεία ασθενών με νόσους συσχετιζόμενες με τον ιό HIV.

### Οστεονέκρωση

Αναφέρθηκαν περιπτώσεις οστεονέκρωσης κυρίως σε ασθενείς με προχωρημένη λοίμωξη HIV ή/και μακράς διάρκειας έκθεση σε CART αν και η αιτιολογία θεωρείται πολυπαραγοντική (συμπεριλαμβάνονται η χρήση κορτικοστεροειδών, η κατανάλωση αλκοόλ, η σοβαρή ανοσοκαταστολή, ο υψηλότερος δείκτης μάζας σώματος). Οι ασθενείς θα πρέπει να ζητούν ιατρική συμβουλή εάν παρουσιάζουν ενοχλήσεις και άλγος στις αρθρώσεις, δυσκαμψία άρθρωσης ή δυσκολία στην κίνηση.

### Συγχορήγηση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

Το Stribild ενδείκνυται για χρήση ως ολοκληρωμένη αγωγή για τη θεραπεία της HIV-1 λοίμωξης και δεν πρέπει να χορηγείται μαζί με άλλα αντιρετροϊκά προϊόντα (βλ. παράγραφο 4.5).

Το Stribild δεν πρέπει να συγχορηγείται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν tenofovir disoproxil, λαμβουδίνη ή adefovir dipivoxil, τα οποία χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας Β ή με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν tenofovir alafenamide.

### Συγχορήγηση με νεφροτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα

Η χρήση του Stribild πρέπει να αποφεύγεται με συγχορήγηση ή πρόσφατη χρήση νεφροτοξικού φαρμακευτικού προϊόντος, π.χ. αμινογλυκοσίδες, αμφοτερικίνη Β, φוסκαρνέτη, γκανσυκλοβίρη,

πενταμιδίνη, βανκομυκίνη, cidofovir ή ιντερλευκίνη 2 (που ονομάζεται επίσης αλδεσλευκίνη) (βλ. παράγραφο 4.5). Αν η ταυτόχρονη χορήγηση του Stribild με νεφροτοξικούς παράγοντες είναι αναπόφευκτη, η νεφρική λειτουργία των ασθενών πρέπει να παρακολουθείται σε εβδομαδιαία βάση.

Περιπτώσεις οξείας νεφρικής ανεπάρκειας μετά την έναρξη υψηλής δόσης ή πολλαπλών μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με tenofovir disoproxil και με παράγοντες κινδύνου για νεφρική δυσλειτουργία. Αν το Stribild συγχορηγείται με ένα ΜΣΑΦ, η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται επαρκώς.

#### *Απαιτήσεις αντισύλληψης*

Οι γυναίκες ασθενείς σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν είτε ένα ορμονικό αντισυλληπτικό που να περιέχει τουλάχιστον 30 µg αιθινυλοιστραδιόλης και να περιέχει δροσπιρενόνη ή νοργεστιμάτη ως προγεστογόνο είτε πρέπει να χρησιμοποιούν μια εναλλακτική αξιόπιστη μέθοδο αντισύλληψης (βλ. παραγράφους 4.5 και 4.6). Η χρήση του Stribild με από του στόματος χορηγούμενα αντισυλληπτικά που περιέχουν άλλα προγεστογόνα πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 4.5). Οι συγκεντρώσεις της δροσπιρενόνης στο πλάσμα αναμένεται ότι θα αυξηθούν μετά από τη συγχορήγηση με το Stribild και συνιστάται κλινική παρακολούθηση λόγω της πιθανότητας πρόκλησης υπερκαλιαιμίας (βλ. παράγραφο 4.5).

#### *Χρήση με συγκεκριμένους αντιικούς παράγοντες για τον ιό της ηπατίτιδας C*

Έχει διαπιστωθεί ότι η συγχορήγηση tenofovir disoproxil με ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir ή sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir αυξάνει τις συγκεντρώσεις του tenofovir στο πλάσμα, ειδικότερα στην περίπτωση που χρησιμοποιείται μαζί με κάποια αγωγή για τον HIV που περιέχει tenofovir disoproxil και κάποιον φαρμακοκινητικό ενισχυτή (ritonavir ή cobicistat). Δεν έχει αποδειχθεί η ασφάλεια του tenofovir disoproxil στο πλαίσιο της παρουσίας ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir ή sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir και κάποιου φαρμακοκινητικού ενισχυτή. Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι πιθανοί κίνδυνοι και τα πιθανά οφέλη που σχετίζονται με τη συγχορήγηση ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir ή sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir με Stribild, ιδιαίτερα σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο νεφρικής δυσλειτουργίας. Ασθενείς που λαμβάνουν το Stribild ταυτόχρονα με ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir ή sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir θα πρέπει να παρακολουθούνται για ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το tenofovir disoproxil.

#### Ηλικιωμένοι

Το Stribild έχει περιορισμένα δεδομένα σε ασθενείς ηλικίας πάνω από 65 ετών. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς είναι πιο πιθανό να έχουν μειωμένη νεφρική λειτουργία, ως εκ τούτου απαιτείται προσοχή κατά τη θεραπεία ηλικιωμένων ασθενών με το Stribild.

#### Κύηση

Η θεραπεία με cobicistat και elvitegravir κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου της κύησης έχει καταδειχθεί ότι οδηγεί σε χαμηλότερες εκθέσεις στο elvitegravir (βλ. παράγραφο 5.2). Τα επίπεδα του cobicistat μειώνονται, με πιθανό αποτέλεσμα να μην παρέχεται επαρκής ενίσχυση. Η σημαντική μείωση της έκθεσης στο elvitegravir ενδέχεται να οδηγήσει σε ιολογική αποτυχία και σε αυξημένο κίνδυνο μετάδοσης HIV λοίμωξης από τη μητέρα στο παιδί. Επομένως, δεν θα πρέπει να γίνεται έναρξη θεραπείας με Stribild κατά τη διάρκεια της κύησης και οι γυναίκες που μένουν έγκυες ενώ λαμβάνουν θεραπεία με Stribild θα πρέπει να πραγματοποιούν μετάβαση σε εναλλακτικό σχήμα (βλ. παράγραφο 4.6).

#### Έκδοχα

Το Stribild περιέχει μονοϋδρική λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

#### **4.5 Άλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Εφόσον το Stribild περιέχει elvitegravir, cobicistat, emtricitabine και tenofovir disoproxil, οποιεσδήποτε αλληλεπιδράσεις έχουν αναγνωριστεί μεμονωμένα με αυτές τις δραστικές ουσίες ενδέχεται να εμφανιστούν και με το Stribild. Το Stribild ενδείκνυται για χρήση ως ολοκληρωμένη αγωγή για τη θεραπεία της HIV-1 λοίμωξης και δεν πρέπει να χορηγείται μαζί με άλλα αντιρετροϊκά προϊόντα. Συνεπώς, πληροφορίες σχετικά με τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκων με άλλα αντιρετροϊκά προϊόντα (συμπεριλαμβανομένων αναστολέων της πρωτεάσης και μη-νουκλεοσιδικών αναστολέων της ανάστροφης μεταγραφάσης) δεν παρέχονται (βλ. παράγραφο 4.4). Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

Το cobicistat είναι ένας ισχυρός μηχανισμός αναστολής του CYP3A και ένα υπόστρωμα του CYP3A. Το cobicistat είναι επίσης ένας ασθενής αναστολέας του CYP2D6 και μεταβολίζεται, σε μικρότερο βαθμό, από το CYP2D6. Οι μεταφορείς που αναστέλλει το cobicistat περιλαμβάνουν την P-gp, τον BCRP, τον OATP1B1 και τον OATP1B3.

Η συγχρόνηση του Stribild με φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται κυρίως από το CYP3A ή CYP2D6 ή αποτελούν υποστρώματα των P-gp, BCRP, OATP1B1 ή OATP1B3, ενδέχεται να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις αυτών των προϊόντων στο πλάσμα, το οποίο θα μπορούσε να αυξήσει ή να παρατείνει τη θεραπευτική δράση και τις ανεπιθύμητες ενέργειές τους (βλ. Η συγχρόνηση αντενδείκνυται και παράγραφο 4.3). Η συγχρόνηση του Stribild με φαρμακευτικά προϊόντα που έχουν δραστικό(ούς) μεταβολίτη(ες) ο(οι) οποίοι(οι) σχηματίζεται(ονται) από το CYP3A μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα αυτού(ών) του(ων) δραστικού(ών) μεταβολίτη(ών).

Η συγχρόνηση του Stribild με φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν το CYP3A ενδέχεται να μειώσει την κάθαρση του cobicistat, οδηγώντας σε αυξημένες συγκεντρώσεις του cobicistat στο πλάσμα.

Το elvitegravir είναι ένας μέτριος επαγωγέας και μπορεί να έχει τη δυνατότητα να επάγει το CYP2C9 ή/και τα επαγώγιμα ένζυμα UGT. Ως τέτοιος, ενδέχεται να μειώσει τη συγκέντρωση των υποστρωμάτων αυτών των ενζύμων στο πλάσμα. Το elvitegravir μεταβολίζεται από το CYP3A και, σε μικρότερο βαθμό, από το UGT1A1. Τα φαρμακευτικά προϊόντα που επάγουν τη δραστηριότητα του CYP3A αναμένεται ότι θα αυξήσουν την κάθαρση του elvitegravir, οδηγώντας σε μειωμένη συγκέντρωση του elvitegravir στο πλάσμα, το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια της θεραπευτικής δράσης του Stribild και ανάπτυξη αντοχής (βλ. Η συγχρόνηση αντενδείκνυται και παράγραφο 4.3).

#### **Η συγχρόνηση αντενδείκνυται**

Η συγχρόνηση του Stribild και ορισμένων φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται κυρίως από το CYP3A ενδέχεται να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις πλάσματος αυτών των προϊόντων, τα οποία συσχετίζονται με το ενδεχόμενο για σοβαρές ή/και απειλητικές για τη ζωή αντιδράσεις, όπως περιφερικός αγγειόσπασμος ή ισχαιμία (π.χ. διυδροεργοταμίνη, εργοταμίνη, εργομετρίνη) ή μυοπάθεια, συμπεριλαμβανομένης ραβδομυόλυσης (π.χ. σιμβαστατίνη, λοβαστατίνη) ή παρατεταμένη ή αυξημένη καταστολή ή αναπνευστική καταστολή (π.χ. χορηγούμενη από του στόματος μιδαζολάμη ή τριαζολάμη). Η συγχρόνηση του Stribild και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που κυρίως μεταβολίζονται από το CYP3A, όπως αμιοδαρόνη, κινιδίνη, σισαπρίδη, πιμοζίδη, λουρασιδόνη, αλφουζοσίνη και σιλδεναφίλη για πνευμονική αρτηριακή υπέρταση αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

Η συγχρόνηση του Stribild και ορισμένων φαρμακευτικών προϊόντων που επάγουν το CYP3A όπως St. John's wort (*Hypericum perforatum*), ριφαμπικίνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη και φαινοτοΐνη ενδέχεται να οδηγήσει σε σημαντικά μειωμένες συγκεντρώσεις του cobicistat και του

elvitegravir στο πλάσμα, το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια της θεραπευτικής δράσης και ανάπτυξη αντοχής (βλ. παράγραφο 4.3).

### Η συγχορήγηση δεν συνιστάται

#### *Φαρμακευτικά προϊόντα που απεκκρίνονται από τη νεφρική οδό*

Εφόσον η emtricitabine και το tenofovir απεκκρίνονται κυρίως από τους νεφρούς, η συγχορήγηση του Stribild με φαρμακευτικά προϊόντα που ελαττώνουν τη νεφρική λειτουργία ή ανταγωνίζονται για την ενεργό σωληναριακή απέκκριση (π.χ. cidofovir) μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της emtricitabine, του tenofovir ή/και των συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων στον ορό.

Η χρήση του Stribild πρέπει να αποφεύγεται με συγχορήγηση ή πρόσφατη χρήση νεφροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων. Ορισμένα παραδείγματα συμπεριλαμβάνουν, αλλά χωρίς να περιορίζονται σε αυτά, αμινογλυκοσίδες, αμφοτερικίνη Β, φοσκαρνέτη, γκανσυκλοβίρη, πενταμιδίνη, βανκομυκίνη, cidofovir ή ιντερλευκίνη-2 (που ονομάζεται επίσης και αλδεσλευκίνη).

### Άλλες αλληλεπιδράσεις

Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ των συστατικών του Stribild και πιθανών συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων παρατίθενται στον Πίνακα 1 παρακάτω (η αύξηση υποδεικνύεται ως «↑», η μείωση ως «↓», καμία μεταβολή ως «↔»). Οι περιγραφόμενες αλληλεπιδράσεις βασίζονται σε μελέτες που διενεργήθηκαν με τα συστατικά του Stribild ως μεμονωμένοι παράγοντες ή/και σε συνδυασμό ή αποτελούν ενδεχόμενες φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις που μπορεί να εμφανιστούν με το Stribild.

**Πίνακας 1: Αλληλεπιδράσεις μεταξύ των μεμονωμένων συστατικών του Stribild και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων**

| Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή                                                         | Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου<br>Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                           | Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Stribild                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ΑΝΤΙΛΟΙΜΩΔΗ</b>                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Αντιμυκητιασικά</b>                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Κετοконаζόλη (200 mg δύο φορές ημερησίως)/Elvitegravir (150 mg μία φορά ημερησίως) <sup>2</sup>     | Elvitegravir:<br>AUC: ↑ 48%<br>C <sub>min</sub> : ↑ 67%<br>C <sub>max</sub> : ↔<br><br>Οι συγκεντρώσεις της κετοконаζόλης ή/και του cobicistat ενδέχεται να αυξηθούν με τη συγχορήγηση του Stribild.                                                                                                                                   | Όταν χορηγείται μαζί με Stribild, η μέγιστη ημερήσια δόση της κετοконаζόλης δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 200 mg την ημέρα. Επιβάλλεται προσοχή και συνιστάται κλινική παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της συγχορήγησης.                                                                                                 |
| Ιτραконаζόλη <sup>3</sup><br>Βορικοναζόλη <sup>3</sup><br>Ποζακοναζόλη <sup>3</sup><br>Φλουκοναζόλη | Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί με οποιοδήποτε από τα συστατικά του Stribild.<br><br>Οι συγκεντρώσεις της ιτραконаζόλης, φλουκοναζόλης και της ποζακοναζόλης ενδέχεται να αυξηθούν όταν συγχορηγούνται με cobicistat.<br><br>Οι συγκεντρώσεις της βορικοναζόλης ενδέχεται να αυξηθούν ή να μειωθούν όταν συγχορηγείται με Stribild. | Απαιτείται κλινική παρακολούθηση κατά τη συγχορήγηση με το Stribild. Όταν χορηγείται μαζί με Stribild, η μέγιστη ημερήσια δόση της ιτραконаζόλης δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 200 mg την ημέρα.<br><br>Συνιστάται αξιολόγηση του λόγου οφέλους/κινδύνου για να δικαιολογηθεί η χρήση της βορικοναζόλης με το Stribild. |

| Φαρμακευτικό προϊόν ανά<br>θεραπευτική περιοχή                                                                                       | Επιδράσεις στα επίπεδα<br>φαρμάκου<br>Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις<br>τιμές AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Σύσταση σχετικά με τη<br>συγχορήγηση με Stribild                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Αντιμυκοβακτηριακά</b>                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Ριφαμπουτίνη (150 mg κάθε<br>δεύτερη ημέρα)/Elvitegravir<br>(150 mg μία φορά την<br>ημέρα)/Cobicistat (150 mg μία<br>φορά την ημέρα) | <p>Η συγχορήγηση ριφαμπουτίνης, ισχυρού επαγωγέα του CYP3A, ενδέχεται να μειώσει σημαντικά τις συγκεντρώσεις του cobicistat και του elvitegravir στο πλάσμα, οδηγώντας σε απώλεια της θεραπευτικής δράσης και ανάπτυξη αντοχής.</p> <p>Ριφαμπουτίνη:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>25-O-δεσασκετυλο-ριφαμπουτίνη<br/>AUC: ↑ 525%<br/>C<sub>min</sub>: ↑ 394%<br/>C<sub>max</sub>: ↑ 384%</p> <p>Elvitegravir:<br/>AUC: ↓ 21%<br/>C<sub>min</sub>: ↓ 67%<br/>C<sub>max</sub>: ↔</p> | <p>Η συγχορήγηση του Stribild και της ριφαμπουτίνης δεν συνιστάται. Εάν απαιτείται ο συνδυασμός, η συνιστώμενη δόση της ριφαμπουτίνης είναι 150 mg 3 φορές την εβδομάδα σε καθορισμένες ημέρες (για παράδειγμα, Δευτέρα-Τετάρτη-Παρασκευή).</p> <p>Επιβάλλεται αυξημένη παρακολούθηση για ανεπιθύμητες ενέργειες συσχετιζόμενες με τη ριφαμπουτίνη, συμπεριλαμβανομένης της ουδετεροπενίας και της ραγοειδίτιδας, λόγω της αναμενόμενης αύξησης της έκθεσης στη δεσασκετυλο-ριφαμπουτίνη. Η περαιτέρω μείωση της δόσης της ριφαμπουτίνης δεν έχει μελετηθεί. Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι μια δόση των 150 mg δύο φορές την εβδομάδα ενδέχεται να μην παρέχει βέλτιστη έκθεση στη ριφαμπουτίνη, οδηγώντας έτσι σε κίνδυνο αντοχής στη ριφαμπουτίνη και θεραπευτική αποτυχία.</p> |

| Φαρμακευτικό προϊόν ανά<br>θεραπευτική περιοχή                                                                                   | Επιδράσεις στα επίπεδα<br>φαρμάκου<br>Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις<br>τιμές AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Σύσταση σχετικά με τη<br>συγχωρήγηση με Stribild                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Αντικοί παράγοντες για τον ιό της ηπατίτιδας C (HCV)</b>                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Ledipasvir/Sofosbuvir                                                                                                            | Δεν έχει μελετηθεί η<br>αλληλεπίδραση με το Stribild.<br><br>Η συγχωρήγηση με το Stribild<br>δύναται να οδηγήσει σε αυξημένη<br>έκθεση στο tenofovir.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Οι αυξημένες συγκεντρώσεις του<br>tenofovir στο πλάσμα που είναι<br>αποτέλεσμα της συγχωρήγησης<br>Stribild και ledipasvir/sofosbuvir,<br>δύνανται να αυξήσουν τις<br>ανεπιθύμητες ενέργειες που<br>σχετίζονται με το tenofovir<br>disoproxil, συμπεριλαμβανομένων<br>των νεφρικών διαταραχών. Δεν έχει<br>αποδειχθεί η ασφάλεια του<br>tenofovir disoproxil όταν<br>χρησιμοποιείται μαζί με<br>ledipasvir/sofosbuvir και κάποιον<br>φαρμακοκινητικό ενισχυτή (π.χ.<br>cobicistat). |
| Ledipasvir/Sofosbuvir<br>(90 mg/400 mg μία φορά την<br>ημέρα) + Elvitegravir/Cobicistat<br>(150 mg/150 mg μία φορά την<br>ημέρα) | Παρατηρηθείσα:<br><br>Ledipasvir:<br>AUC: ↑ 78%<br>C <sub>min</sub> : ↑ 91%<br>C <sub>max</sub> : ↑ 63%<br><br>Sofosbuvir:<br>AUC: ↑ 36%<br>C <sub>min</sub> : N/A<br>C <sub>max</sub> : ↑ 33%<br><br>GS-331007 <sup>5</sup> :<br>AUC: ↑ 44%<br>C <sub>min</sub> : ↑ 53%<br>C <sub>max</sub> : ↑ 33%<br><br>Elvitegravir:<br>AUC: ↔<br>C <sub>min</sub> : ↑ 36%<br>C <sub>max</sub> : ↔<br><br>Cobicistat:<br>AUC: ↑ 59%<br>C <sub>min</sub> : ↑ 325%<br>C <sub>max</sub> : ↔ | Ο συνδυασμός θα πρέπει να<br>χρησιμοποιείται με προσοχή και με<br>συχνή νεφρική παρακολούθηση,<br>εφόσον δεν υπάρχουν διαθέσιμες<br>άλλες εναλλακτικές επιλογές (βλ.<br>παράγραφο 4.4).                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

| Φαρμακευτικό προϊόν ανά<br>θεραπευτική περιοχή                                                                                                                                             | Επιδράσεις στα επίπεδα<br>φαρμάκου<br>Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις<br>τιμές AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Σύσταση σχετικά με τη<br>συγχορήγηση με Stribild                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sofosbuvir/Velpatasvir<br>(400 mg/100 mg μία φορά<br>ημερησίως) +<br>Elvitegravir/Cobicistat/<br>Emtricitabine/Tenofovir<br>Disoproxil(150 mg/150 mg/200 mg<br>/245 mg μία φορά ημερησίως) | <p>Sofosbuvir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>5</sup>:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↑ 45%</p> <p>Velpatasvir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↑ 37%</p> <p>Elvitegravir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Cobicistat:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↑ 71%</p> <p>Emtricitabine:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↑ 36%<br/>C<sub>min</sub>: ↑ 45%</p> | <p>Οι αυξημένες συγκεντρώσεις του tenofovir στο πλάσμα που είναι αποτέλεσμα της συγχορήγησης Stribild και sofosbuvir/velpatasvir, δύναται να αυξήσουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το tenofovir disoproxil, συμπεριλαμβανομένων των νεφρικών διαταραχών. Δεν έχει αποδειχθεί η ασφάλεια του tenofovir disoproxil όταν χρησιμοποιείται μαζί με sofosbuvir/velpatasvir και κάποιον φαρμακοκινητικό ενισχυτή (π.χ. cobicistat).</p> <p>Ο συνδυασμός θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή και με συχνή νεφρική παρακολούθηση (βλ. παράγραφο 4.4).</p> |

| Φαρμακευτικό προϊόν ανά<br>θεραπευτική περιοχή                                                                                                                                                             | Επιδράσεις στα επίπεδα<br>φαρμάκου<br>Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις<br>τιμές AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Σύσταση σχετικά με τη<br>συγχορήγηση με Stribild                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sofosbuvir/Velpatasvir/<br>Voxilaprevir (400 mg/100 mg/<br>100 mg+100 mg μία φορά<br>ημερησίως) <sup>6</sup> +<br>Emtricitabine/Tenofovir disoproxil<br>(200 mg/245 mg μία φορά<br>ημερησίως) <sup>7</sup> | <p>Η συγχορήγηση με το Stribild<br/>δύναται να οδηγήσει σε αυξημένη<br/>έκθεση στο tenofovir.</p> <p>Emtricitabine:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir:<br/>AUC: ↑ 39%<br/>C<sub>max</sub>: ↑ 48%<br/>C<sub>min</sub>: ↑ 47%</p>                                                                                                                                                                                                                                                            | <p>Οι αυξημένες συγκεντρώσεις του<br/>tenofovir στο πλάσμα που είναι<br/>αποτέλεσμα της συγχορήγησης<br/>Stribild και<br/>sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir<br/>δύναται να αυξήσουν τις<br/>ανεπιθύμητες ενέργειες που<br/>σχετίζονται με το tenofovir<br/>disoproxil, συμπεριλαμβανομένων<br/>των νεφρικών διαταραχών. Δεν έχει<br/>αποδειχθεί η ασφάλεια του<br/>tenofovir disoproxil όταν<br/>χρησιμοποιείται μαζί με<br/>sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir<br/>και κάποιον φαρμακοκινητικό<br/>ενισχυτή (π.χ. cobicistat).</p> <p>Ο συνδυασμός θα πρέπει να<br/>χρησιμοποιείται με προσοχή και με<br/>συχνή νεφρική παρακολούθηση<br/>(βλ. παράγραφο 4.4).</p> |
| Sofosbuvir/Velpatasvir/<br>Voxilaprevir (400 mg/100 mg/<br>100 mg+100 mg μία φορά<br>ημερησίως) <sup>6</sup> +<br>Elvitegravir/Cobicistat<br>(150 mg/150 mg μία φορά<br>ημερησίως) <sup>8</sup>            | <p>Sofosbuvir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↑ 27%<br/>C<sub>min</sub>: N/A</p> <p>GS-331007<sup>5</sup>:<br/>AUC: ↑ 43%<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: N/A</p> <p>Velpatasvir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↑ 46%</p> <p>Voxilaprevir:<br/>AUC: ↑ 171%<br/>C<sub>max</sub>: ↑ 92%<br/>C<sub>min</sub>: ↑ 350%</p> <p>Elvitegravir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↑ 32%</p> <p>Cobicistat:<br/>AUC: ↑ 50%<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↑ 250%</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

| Φαρμακευτικό προϊόν ανά<br>θεραπευτική περιοχή                      | Επιδράσεις στα επίπεδα<br>φαρμάκου<br>Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις<br>τιμές AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>1</sup>                                                                                | Σύσταση σχετικά με τη<br>συγχορήγηση με Stribild                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|---------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Νουκλεοσιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (NRTI)</b> |                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Διδανοσίνη                                                          | Η συγχορήγηση του tenofovir disoproxil και της διδανοσίνης οδηγεί σε 40-60% αύξηση στη συστηματική έκθεση στη διδανοσίνη.                                                                                         | <p>Δεν συνιστάται η συγχορήγηση του Stribild και της διδανοσίνης.</p> <p>Η αυξημένη συστηματική έκθεση στη διδανοσίνη μπορεί να αυξήσει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη διδανοσίνη. Σπάνια, έχουν αναφερθεί παγκρεατίτιδα και γαλακτική οξέωση, ενίοτε θανατηφόρες. Η συγχορήγηση του tenofovir disoproxil με διδανοσίνη σε δόση 400 mg ημερησίως συσχετίστηκε με σημαντική μείωση του αριθμού κυττάρων CD4, πιθανώς λόγω ενδοκυττάριας αλληλεπίδρασης εξαιτίας της οποίας αυξήθηκε η φωσφορυλιωμένη (δηλ. η δραστική) διδανοσίνη. Μια μειωμένη δόση 250 mg διδανοσίνης συγχορηγούμενη με θεραπεία tenofovir disoproxil συσχετίστηκε με αναφορές υψηλού ποσοστού ιολογικής αποτυχίας με τους διάφορους συνδυασμούς που δοκιμάστηκαν για τη θεραπεία της λοίμωξης από τον ιό HIV-1.</p> <p>Ωστόσο, σε περίπτωση έναρξης του Stribild σε ασθενείς που είχαν λάβει προηγουμένως διδανοσίνη ή είχαν διακόψει το Stribild και άλλαξαν σε σχήμα που περιελάμβανε διδανοσίνη, θα μπορούσε να υπάρξει ένα μικρό διάστημα μέσα στο οποίο θα μπορούσαν να προκύψουν μετρήσιμα επίπεδα διδανοσίνης και tenofovir στο πλάσμα.</p> |
| <b>Μακρολιδικά αντιβιοτικά</b>                                      |                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Κλαριθρομυκίνη                                                      | <p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί με οποιοδήποτε από τα συστατικά του Stribild.</p> <p>Οι συγκεντρώσεις της κλαριθρομυκίνης ή/και του cobicistat ενδέχεται να μεταβληθούν με τη συγχορήγηση του Stribild.</p> | Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης της κλαριθρομυκίνης για ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία ή ήπια νεφρική δυσλειτουργία (ClCr 60-90 ml/min). Συνιστάται κλινική παρακολούθηση για ασθενείς με ClCr < 90 ml/min. Για ασθενείς με ClCr < 60 ml/min, θα πρέπει να εξετάζονται εναλλακτικά αντιβακτηριακά.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

| Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή                                                                                                                             | Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου<br>Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>1</sup>                                                                                                                                                       | Σύσταση σχετικά με τη συγχρόνηση με Stribild                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Τελιθρομυκίνη                                                                                                                                                           | <p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί με οποιοδήποτε από τα συστατικά του Stribild.</p> <p>Οι συγκεντρώσεις της τελιθρομυκίνης ή/και του cobicistat ενδέχεται να μεταβληθούν με τη συγχρόνηση του Stribild.</p>                                                                    | Συνιστάται κλινική παρακολούθηση κατά τη συγχρόνηση του Stribild.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>ΓΛΥΚΟΚΟΡΤΙΚΟΕΙΔΗ</b>                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Κορτικοστεροειδή</b>                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Κορτικοστεροειδή που μεταβολίζονται κυρίως από το CYP3A (περιλαμβάνεται η βηταμεθαζόνη, η βουδεσονίδη, η φλουτικαζόνη, η μομεταζόνη, η πρεδνιζόνη και η τριαμσινολόνη). | <p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί με οποιοδήποτε από τα συστατικά του Stribild.</p> <p>Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα των εν λόγω φαρμακευτικών προϊόντων ενδέχεται να αυξηθούν κατά τη συγχρόνηση με το Stribild, με αποτέλεσμα μειωμένες συγκεντρώσεις κορτιζόλης στον ορό.</p> | <p>Η ταυτόχρονη χρήση του Stribild με κορτικοστεροειδή τα οποία μεταβολίζονται από το CYP3A (π.χ. με προπιονική φλουτικαζόνη ή με άλλα εισπνεόμενα ή ρινικώς χορηγούμενα κορτικοστεροειδή) ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης συστηματικών επιδράσεων από τα κορτικοστεροειδή, συμπεριλαμβανομένων του συνδρόμου Cushing και της καταστολής των επινεφριδίων.</p> <p>Δεν συνιστάται η συγχρόνηση κορτικοστεροειδών που μεταβολίζονται από το CYP3A, εκτός εάν το πιθανό όφελος για τον ασθενή υπερτερεί του κινδύνου και σε αυτή την περίπτωση οι ασθενείς παρακολουθούνται για συστηματικές επιδράσεις από τα κορτικοστεροειδή. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χρήσης εναλλακτικών κορτικοστεροειδών, τα οποία εξαρτώνται λιγότερο από τον μεταβολισμό από το CYP3A, π.χ. χρήση εισπνεόμενης ή ρινικώς χορηγούμενης βεκλομεθαζόνης, ιδιαίτερα σε περίπτωση μακροχρόνιας χρήσης.</p> <p>Κατά τη συγχρόνηση δερματικά χορηγούμενων κορτικοστεροειδών ευαίσθητων στην αναστολή του CYP3A, ανατρέξτε στις πληροφορίες συνταγογράφησης του κορτικοστεροειδούς για καταστάσεις ή χρήσεις που αυξάνουν τη συστηματική απορρόφησή του.</p> |

| Φαρμακευτικό προϊόν ανά<br>θεραπευτική περιοχή                                                                                                                                                                | Επιδράσεις στα επίπεδα<br>φαρμάκου<br>Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις<br>τιμές AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Σύσταση σχετικά με τη<br>συγχρόνηση με Stribild                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ ή ΑΠΟ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΑ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΑ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΟΥΝ ΠΟΛΥΣΘΕΝΗ ΚΑΤΙΟΝΤΑ (π.χ. Mg, Al, Ca, Fe, Zn)</b>                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Αντιόξινο εναιώρημα που περιέχει μαγνήσιο/αργίλιο (20 ml εφάπαξ δόση)/Elvitegravir (50 mg εφάπαξ δόση)/Ritonavir (100 mg εφάπαξ δόση)                                                                         | <p>Elvitegravir (αντιόξινο εναιώρημα μετά από ± 2 ώρες):<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Elvitegravir (ταυτόχρονη χορήγηση):<br/>AUC: ↓ 45%<br/>C<sub>min</sub>: ↓ 41%<br/>C<sub>max</sub>: ↓ 47%</p> <p>Οι συγκεντρώσεις του elvitegravir στο πλάσμα είναι χαμηλότερες με τα αντιόξινα λόγω της τοπικής συμπλοκοποίησης στη γαστρεντερική οδό και όχι λόγω μεταβολών στο γαστρικό pH.</p> | <p>Συνιστάται μεσοδιάστημα τουλάχιστον 4 ωρών μεταξύ της χορήγησης Stribild και αντιόξινων, φαρμακευτικών προϊόντων ή από του στόματος λαμβανόμενων συμπληρωμάτων που περιέχουν πολυσθενή κατιόντα.</p> <p>Για πληροφορίες σχετικά με άλλους παράγοντες μείωσης των οξέων (π.χ. ανταγωνιστές των H<sub>2</sub>-υποδοχέων και αναστολείς της αντλίας πρωτονίων), βλ. Μελέτες που διενεργήθηκαν με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.</p> |
| Συμπληρώματα ασβεστίου ή σιδήρου (συμπεριλαμβανομένων των πολυβιταμινών)<br>Άλλα αντιόξινα, τα οποία περιέχουν κατιόντα<br>Υπακτικά που περιέχουν κατιόντα<br>Σουκραλφάτη<br>Ρυθμιστικά φαρμακευτικά προϊόντα | <p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί με οποιοδήποτε από τα συστατικά του Stribild.</p> <p>Οι συγκεντρώσεις του elvitegravir στο πλάσμα αναμένεται να είναι μικρότερες με τα αντιόξινα, τα φαρμακευτικά προϊόντα ή τα από του στόματος λαμβανόμενα συμπληρώματα που περιέχουν πολυσθενή κατιόντα, λόγω της τοπικής συμπλοκοποίησης στη γαστρεντερική οδό και όχι λόγω των αλλαγών στο γαστρικό pH.</p>                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>ΑΠΟ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΧΟΡΗΓΟΥΜΕΝΑ ΑΝΤΙΔΙΑΒΗΤΙΚΑ</b>                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Μετφορμίνη                                                                                                                                                                                                    | <p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί με οποιοδήποτε από τα συστατικά του Stribild.</p> <p>Το cobicistat αναστέλλει αναστρέψιμα το MATE1 και οι συγκεντρώσεις της μετφορμίνης ενδέχεται να αυξηθούν όταν συγχρησιμοποιείται με Stribild.</p>                                                                                                                                                                               | Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση του ασθενούς και αναπροσαρμογή της δόσης της μετφορμίνης σε ασθενείς που παίρνουν Stribild.                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

| Φαρμακευτικό προϊόν ανά<br>θεραπευτική περιοχή     | Επιδράσεις στα επίπεδα<br>φαρμάκου<br>Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις<br>τιμές AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>1</sup>                                                                                                                                                                          | Σύσταση σχετικά με τη<br>συγχρόνηση με Stribild                      |
|----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| <b><i>ΝΑΡΚΩΤΙΚΑ ΑΝΑΛΓΗΤΙΚΑ</i></b>                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                      |
| Μεθαδόνη/Elvitegravir/Cobicistat                   | <p>Μεθαδόνη:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Cobicistat:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Elvitegravir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔</p>                                                                         | Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης της μεθαδόνης.                |
| Μεθαδόνη/Tenofovir disoproxil                      | <p>Μεθαδόνη:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔</p>                                                                                                                                                        |                                                                      |
| Βουπρενορφίνη/Ναλοξόνη/<br>Elvitegravir/Cobicistat | <p>Βουπρενορφίνη:<br/>AUC: ↑ 35%<br/>C<sub>min</sub>: ↑ 66%<br/>C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Ναλοξόνη:<br/>AUC: ↓ 28%<br/>C<sub>max</sub>: ↓ 28%</p> <p>Cobicistat:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Elvitegravir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔</p> | Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης της βουπρενορφίνης/ναλοξόνης. |

| Φαρμακευτικό προϊόν ανά<br>θεραπευτική περιοχή                                                                                                                                                                     | Επιδράσεις στα επίπεδα<br>φαρμάκου<br>Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις<br>τιμές AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>1</sup>                                                                                                                                 | Σύσταση σχετικά με τη<br>συγχρόνηση με Stribild                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ΑΠΟ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΧΟΡΗΓΟΥΜΕΝΑ ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΠΤΙΚΑ</b>                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Δροσπιρενόνη/Αιθινυλοιστραδιόλη<br>(3 mg/0,02 mg εφάπαξ δόση)/<br>Cobicistat (150 mg μία φορά την<br>ημέρα)                                                                                                        | Η αλληλεπίδραση δεν έχει<br>μελετηθεί με το Stribild.<br><br>Αναμένεται<br>Δροσπιρενόνη:<br>AUC: ↑                                                                                                                                                                 | Οι συγκεντρώσεις της<br>δροσπιρενόνης στο πλάσμα μπορεί<br>να αυξηθούν όταν συγχρησιμοποιείται<br>με προϊόντα που περιέχουν<br>cobicistat. Συνιστάται η κλινική<br>παρακολούθηση λόγω της<br>πιθανότητας πρόκλησης<br>υπερκαλιαιμίας.                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Νοργεστιμάτη (0,180/0,215 mg μία<br>φορά την ημέρα)/<br>Αιθινυλοιστραδιόλη (0,025 mg μία<br>φορά την ημέρα)/<br>Elvitegravir (150 mg μία φορά την<br>ημέρα)/Cobicistat (150 mg μία<br>φορά την ημέρα) <sup>4</sup> | Νοργεστιμάτη:<br>AUC: ↑ 126%<br>C <sub>min</sub> : ↑ 167%<br>C <sub>max</sub> : ↑ 108%<br><br>Αιθινυλοιστραδιόλη:<br>AUC: ↓ 25%<br>C <sub>min</sub> : ↓ 44%<br>C <sub>max</sub> : ↔<br><br>Elvitegravir:<br>AUC: ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔ | Απαιτείται προσοχή κατά τη<br>συγχρόνηση του Stribild και ενός<br>ορμονικού αντισυλληπτικού. Το<br>ορμονικό αντισυλληπτικό πρέπει να<br>περιέχει τουλάχιστον 30 μg<br>αιθινυλοιστραδιόλης και να<br>περιέχει δροσπιρενόνη ή<br>νοργεστιμάτη ως το προγεστογόνο<br>ή οι ασθενείς πρέπει να<br>χρησιμοποιούν μια εναλλακτική<br>αξιόπιστη μέθοδο αντισύλληψης<br>(βλ. παραγράφους 4.4 και 4.6).<br><br>Οι μακροχρόνιες επιδράσεις<br>σημαντικών αυξήσεων της έκθεσης<br>στο προγεστογόνο είναι άγνωστες. |
| <b>ΑΝΤΙΑΠΡΥΘΜΙΚΑ</b>                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Διγοξίνη (0,5 mg εφάπαξ<br>δόση)/Cobicistat (150 mg<br>πολλαπλές δόσεις)                                                                                                                                           | Διγοξίνη:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↑ 41%                                                                                                                                                                                                                    | Συνιστάται η παρακολούθηση των<br>επιπέδων της διγοξίνης όταν η<br>διγοξίνη συνδυάζεται με το<br>Stribild.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Δισοπυραμίδη<br>Φλεκαϊνίδη<br>Συστηματική λιδοκαΐνη<br>Μεξιλετίνη<br>Προπαφενόνη                                                                                                                                   | Η αλληλεπίδραση δεν έχει<br>μελετηθεί με οποιοδήποτε από τα<br>συστατικά του Stribild.<br><br>Οι συγκεντρώσεις αυτών των<br>ανταρρυθμικών φαρμάκων<br>ενδέχεται να αυξηθούν όταν<br>συγχρησιμοποιούνται με cobicistat.                                             | Επιβάλλεται προσοχή και<br>συνιστάται κλινική<br>παρακολούθηση κατά τη<br>συγχρόνηση με το Stribild.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΑ</b>                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Μετοπρολόλη<br>Τιμολόλη                                                                                                                                                                                            | Η αλληλεπίδραση δεν έχει<br>μελετηθεί με οποιοδήποτε από τα<br>συστατικά του Stribild.<br><br>Οι συγκεντρώσεις αυτών των βήτα-<br>αποκλειστών ενδέχεται να<br>αυξηθούν όταν συγχρησιμοποιούνται με<br>cobicistat.                                                  | Συνιστάται κλινική<br>παρακολούθηση και ενδέχεται να<br>απαιτείται μείωση της δόσης όταν<br>αυτοί οι παράγοντες<br>συγχρησιμοποιούνται με το Stribild.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Αμλοδιπίνη<br>Διλτιαζέμη<br>Φελοδιπίνη<br>Νικαρδιπίνη<br>Νιφεδιπίνη<br>Βεραπαμίλη                                                                                                                                  | Η αλληλεπίδραση δεν έχει<br>μελετηθεί με οποιοδήποτε από τα<br>συστατικά του Stribild.<br><br>Οι συγκεντρώσεις αυτών των<br>αποκλειστών διαύλων ασβεστίου<br>ενδέχεται να αυξηθούν όταν<br>συγχρησιμοποιούνται με cobicistat.                                      | Συνιστάται κλινική<br>παρακολούθηση των θεραπευτικών<br>και ανεπιθύμητων ενεργειών όταν<br>αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα<br>χορηγούνται ταυτόχρονα με το<br>Stribild.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

| Φαρμακευτικό προϊόν ανά<br>θεραπευτική περιοχή | Επιδράσεις στα επίπεδα<br>φαρμάκου<br>Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις<br>τιμές AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                 | Σύσταση σχετικά με τη<br>συγχωρήγηση με Stribild                                                                                                                                                                                       |
|------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΤΩΝ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ ΕΝΔΟΘΗΛΙΝΗΣ</b>  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                        |
| Βοσεντάνη                                      | <p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί με οποιοδήποτε από τα συστατικά του Stribild.</p> <p>Η συγχωρήγηση με το Stribild μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένες εκθέσεις στο elvitegravir ή/και στο cobicistat και απώλεια της θεραπευτικής δράσης και ανάπτυξη αντοχής.</p>                                                               | Μπορούν να εξετάζονται εναλλακτικοί ανταγωνιστές των υποδοχέων ενδοθηλίνης.                                                                                                                                                            |
| <b>ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ</b>                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                        |
| Δαβιγατράνη                                    | <p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί με οποιοδήποτε από τα συστατικά του Stribild.</p> <p>Η συγχωρήγηση με το Stribild ενδέχεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις δαβιγατράνης στο πλάσμα, με επιδράσεις παρόμοιες με αυτές που συναντώνται με άλλους ισχυρούς αναστολείς P-gr.</p>                                                   | Αντενδείκνυται η συγχωρήγηση της δαβιγατράνης με το Stribild.                                                                                                                                                                          |
| Απιξαβάνη<br>Ριβαροξαβάνη<br>Εδοξαβάνη         | <p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί με οποιοδήποτε από τα συστατικά του Stribild.</p> <p>Η συγχωρήγηση με το Stribild ενδέχεται να έχει ως αποτέλεσμα αυξημένες συγκεντρώσεις του άμεσου από του στόματος αντιπηκτικού (DOAC) στο πλάσμα, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας.</p>                    | Αντενδείκνυται η συγχωρήγηση της απιξαβάνης, της ριβαροξαβάνης ή της εδοξαβάνης με το Stribild.                                                                                                                                        |
| Βαρφαρίνη                                      | <p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί με οποιοδήποτε από τα συστατικά του Stribild.</p> <p>Οι συγκεντρώσεις της βαρφαρίνης ενδέχεται να επηρεαστούν κατά τη συγχωρήγηση με το Stribild.</p>                                                                                                                                        | Συνιστάται η παρακολούθηση της διεθνούς ομαλοποιημένης σχέσης (INR) κατά τη συγχωρήγηση του Stribild. Η παρακολούθηση της INR πρέπει να συνεχιστεί κατά τη διάρκεια των πρώτων εβδομάδων μετά τη διακοπή της θεραπείας με το Stribild. |
| <b>ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΑ</b>                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                        |
| Κλοπιδογρέλη                                   | <p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί με οποιοδήποτε από τα συστατικά του Stribild.</p> <p>Η συγχωρήγηση της κλοπιδογρέλης με το cobicistat αναμένεται να μειώσει τις συγκεντρώσεις του δραστικού μεταβολίτη της κλοπιδογρέλης στο πλάσμα, οι οποίες μπορεί να μειώσουν την αντιαιμοπεταλιακή δραστηριότητα της κλοπιδογρέλης.</p> | Δεν συνιστάται η συγχωρήγηση της κλοπιδογρέλης με το Stribild.                                                                                                                                                                         |

| Φαρμακευτικό προϊόν ανά<br>θεραπευτική περιοχή                                                                          | Επιδράσεις στα επίπεδα<br>φαρμάκου<br>Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις<br>τιμές AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Σύσταση σχετικά με τη<br>συγχρόνηση με Stribild                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Πρασουγρέλη                                                                                                             | <p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί με οποιοδήποτε από τα συστατικά του Stribild.</p> <p>Το Stribild δεν αναμένεται να έχει κλινικά σχετική επίδραση στις συγκεντρώσεις στο πλάσμα του δραστικού μεταβολίτη της πρασουγρέλης.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της πρασουγρέλης.                                                       |
| <b>ΑΝΤΙΕΠΙΛΗΠΤΙΚΑ</b>                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                             |
| Καρβαμαζεπίνη (200 mg δύο φορές ημερησίως)/Elvitegravir (150 mg μία φορά ημερησίως)/Cobicistat (150 μία φορά ημερησίως) | <p>Η συγχρόνηση καρβαμαζεπίνης, ισχυρού επαγωγέα του CYP3A, ενδέχεται να μειώσει σημαντικά τις συγκεντρώσεις του cobicistat και του elvitegravir στο πλάσμα, οδηγώντας σε απώλεια της θεραπευτικής δράσης και ανάπτυξη αντοχής.</p> <p>Καρβαμαζεπίνη:<br/>AUC: ↑ 43%<br/>C<sub>min</sub>: ↑ 51%<br/>C<sub>max</sub>: ↑ 40%</p> <p>Elvitegravir:<br/>AUC: ↓ 69%<br/>C<sub>min</sub>: ↓ 97%<br/>C<sub>max</sub>: ↓ 45%</p> <p>Cobicistat:<br/>AUC: ↓ 84%<br/>C<sub>min</sub>: ↓ 90%<br/>C<sub>max</sub>: ↓ 72%</p> <p>10,11-εποξειδική-καρβαμαζεπίνη:<br/>AUC: ↓ 35%<br/>C<sub>min</sub>: ↓ 41%<br/>C<sub>max</sub>: ↓ 27%</p> | Η συγχρόνηση του Stribild με καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη ή φαινυτοΐνη αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3). |
| <b>ΕΙΣΠΝΕΟΜΕΝΟΣ ΒΗΤΑ ΑΓΩΝΙΣΤΗΣ</b>                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                             |
| Σαλμετερόλη                                                                                                             | <p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί με οποιοδήποτε από τα συστατικά του Stribild.</p> <p>Η συγχρόνηση με το Stribild ενδέχεται να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις της σαλμετερόλης στο πλάσμα, η οποία συσχετίζεται με το ενδεχόμενο για σοβαρές ή/και απειλητικές για τη ζωή αντιδράσεις.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Η ταυτόχρονη χορήγηση της σαλμετερόλης και του Stribild δεν συνιστάται.                                     |

| Φαρμακευτικό προϊόν ανά<br>θεραπευτική περιοχή                                                                                                                                                                                    | Επιδράσεις στα επίπεδα<br>φαρμάκου<br>Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις<br>τιμές AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>1</sup>                                                                                                                              | Σύσταση σχετικά με τη<br>συγχορήγηση με Stribild                                                                                                                                                                                                          |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ HMG CO-A ΑΝΑΓΩΓΑΣΗΣ</b>                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Ροσουβαστατίνη (10 mg εφάπαξ<br>δόση)/Elvitegravir (150 mg εφάπαξ<br>δόση)/Cobicistat (150 mg εφάπαξ<br>δόση)                                                                                                                     | Elvitegravir:<br>AUC: ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br><br>Ροσουβαστατίνη:<br>AUC: ↑ 38%<br>C <sub>min</sub> : Δ/διατίθ.<br>C <sub>max</sub> : ↑ 89%                                                                                        | Οι συγκεντρώσεις της<br>ροσουβαστατίνης είναι παροδικά<br>αυξημένες κατά τη χορήγηση με το<br>elvitegravir και το cobicistat.<br>Τροποποιήσεις της δόσης δεν είναι<br>απαραίτητες όταν η<br>ροσουβαστατίνη χορηγείται σε<br>συνδυασμό με το Stribild.     |
| Ατορβαστατίνη (10 mg εφάπαξ<br>δόση)/Elvitegravir (150 mg μία<br>φορά την ημέρα)/Cobicistat<br>(150 mg μία φορά την<br>ημέρα)/Emtricitabine (200 mg μία<br>φορά την ημέρα)/Tenofovir<br>alafenamide (10 mg μία φορά την<br>ημέρα) | Ατορβαστατίνη:<br>AUC: ↑160%<br>C <sub>min</sub> : Δ/υπολ.<br>C <sub>max</sub> : ↑132%<br><br>Elvitegravir:<br>AUC: ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔                                                                                           | Οι συγκεντρώσεις της<br>ατορβαστατίνης αυξάνονται όταν<br>συγχορηγείται με elvitegravir και<br>cobicistat. Να γίνεται έναρξη με<br>την χαμηλότερη δυνατή δόση της<br>ατορβαστατίνης με προσεκτική<br>παρακολούθηση κατά τη<br>συγχορήγηση με το Stribild. |
| Πιταβαστατίνη                                                                                                                                                                                                                     | Η αλληλεπίδραση δεν έχει<br>μελετηθεί με οποιοδήποτε από τα<br>συστατικά του Stribild.<br><br>Οι συγκεντρώσεις της<br>πιταβαστατίνης ενδέχεται να<br>αυξηθούν κατά τη χορήγηση με το<br>elvitegravir και το cobicistat.                                         | Απαιτείται προσοχή κατά τη<br>συγχορήγηση του Stribild με<br>πιταβαστατίνη.                                                                                                                                                                               |
| Πραβαστατίνη<br>Φλουβαστατίνη                                                                                                                                                                                                     | Η αλληλεπίδραση δεν έχει<br>μελετηθεί με οποιοδήποτε από τα<br>συστατικά του Stribild.<br><br>Οι συγκεντρώσεις αυτών των<br>αναστολέων της HMG Co-A<br>αναγωγής αναμένεται να<br>αυξηθούν παροδικά κατά τη<br>χορήγηση με το elvitegravir και το<br>cobicistat. | Τροποποιήσεις της δόσης δεν είναι<br>απαραίτητες όταν χορηγείται σε<br>συνδυασμό με το Stribild.                                                                                                                                                          |
| Λοβαστατίνη<br>Σιμβαστατίνη                                                                                                                                                                                                       | Η αλληλεπίδραση δεν έχει<br>μελετηθεί με οποιοδήποτε από τα<br>συστατικά του Stribild.                                                                                                                                                                          | Η συγχορήγηση του Stribild και<br>λοβαστατίνης και σιμβαστατίνης<br>αντενδείκνυται (βλ.<br>παράγραφο 4.3).                                                                                                                                                |

| Φαρμακευτικό προϊόν ανά<br>θεραπευτική περιοχή                                                                                             | Επιδράσεις στα επίπεδα<br>φαρμάκου<br>Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις<br>τιμές AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                                                                         | Σύσταση σχετικά με τη<br>συγχρόνηση με Stribild                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ ΦΩΣΦΟΔΙΕΣΤΕΡΑΣΗΣ ΤΥΠΟΥ 5 (PDE-5)</b>                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Σιλденаφίλη<br>Ταδαλαφίλη<br>Βαρδεναφίλη                                                                                                   | <p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί με οποιοδήποτε από τα συστατικά του Stribild.</p> <p>Οι αναστολείς της PDE-5 μεταβολίζονται κυρίως από το CYP3A. Η συγχρόνηση με το Stribild ενδέχεται να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις της σιλденаφίλης και της ταδαλαφίλης στο πλάσμα, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε ανεπιθύμητες ενέργειες συσχετιζόμενες με τους αναστολείς της PDE-5.</p> | <p>Η συγχρόνηση του Stribild και της σιλденаφίλης για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης αντενδείκνυται.</p> <p>Απαιτείται προσοχή, συμπεριλαμβανομένης της περίπτωσης να εξεταστεί μείωση της δόσης, κατά τη συγχρόνηση του Stribild με την ταδαλαφίλη για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης.</p> <p>Για τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας, συνιστάται η συγχρόνηση εφάπαξ δόσης σιλденаφίλης όχι περισσότερο από 25 mg σε 48 ώρες, βαρδεναφίλης όχι περισσότερο από 2,5 mg σε 72 ώρες ή ταδαλαφίλης όχι περισσότερο από 10 mg σε 72 ώρες με το Stribild.</p> |
| <b>ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΑ</b>                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Εσιταλοπράμη<br>Τραζοδόνη                                                                                                                  | <p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί με οποιοδήποτε από τα συστατικά του Stribild.</p> <p>Οι συγκεντρώσεις της τραζοδόνης ενδέχεται να αυξηθούν κατά τη συγχρόνηση με το cobicistat.</p>                                                                                                                                                                                                  | Συνιστάται προσεκτική τιτλοποίηση της δόσης του αντικαταθλιπτικού και παρακολούθηση της ανταπόκρισης στο αντικαταθλιπτικό.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΤΙΚΑ</b>                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Κυκλοσπορίνη<br>Sirolimus<br>Tacrolimus                                                                                                    | <p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί με οποιοδήποτε από τα συστατικά του Stribild.</p> <p>Οι συγκεντρώσεις αυτών των ανοσοκατασταλτικών παραγόντων ενδέχεται να αυξηθούν κατά τη χορήγηση με το cobicistat.</p>                                                                                                                                                                           | Συνιστάται θεραπευτική παρακολούθηση κατά τη συγχρόνηση με το Stribild.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>ΗΡΕΜΙΣΤΙΚΑ/ΥΠΝΩΤΙΚΑ</b>                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Βουσπιρόνη<br>Χλωραζεπάτη<br>Διαζεπάμη<br>Εσταζολάμη<br>Φλουραζεπάμη<br>Χορηγούμενη από του στόματος μιδαζολάμη<br>Τριαζολάμη<br>Ζολπιδέμη | <p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί με οποιοδήποτε από τα συστατικά του Stribild.</p> <p>Η μιδαζολάμη και η τριαζολάμη μεταβολίζονται κυρίως από το CYP3A. Η συγχρόνηση με το Stribild ενδέχεται να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις αυτών των φαρμάκων στο πλάσμα, η οποία συσχετίζεται με το ενδεχόμενο για σοβαρές ή/και απειλητικές για τη ζωή αντιδράσεις.</p>                   | Η συγχρόνηση του Stribild και της χορηγούμενης από του στόματος μιδαζολάμης και της τριαζολάμης αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3). Με άλλα ηρεμιστικά/υπνωτικά, ενδέχεται να είναι απαραίτητη μείωση της δόσης και συνιστάται παρακολούθηση της συγκέντρωσης.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

| Φαρμακευτικό προϊόν ανά<br>θεραπευτική περιοχή | Επιδράσεις στα επίπεδα<br>φαρμάκου<br>Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις<br>τιμές AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>1</sup>                                                                         | Σύσταση σχετικά με τη<br>συγχρόνηση με Stribild                                                                                                            |
|------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΤΑ ΤΗΣ ΟΥΡΙΚΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΑΣ</b>   |                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                            |
| Κολχικίνη                                      | <p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί με οποιοδήποτε από τα συστατικά του Stribild.</p> <p>Η συγχρόνηση με το Stribild ενδέχεται να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις αυτού του φαρμάκου στο πλάσμα.</p> | Μπορεί να απαιτούνται μειώσεις της δόσης της κολχικίνης. Το Stribild δεν πρέπει να συγχροηθεί με κολχικίνη σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία. |

Δ/διατίθ. = δεν διατίθεται

Δ/υπολ. = δεν υπολογίστηκε

DOAC = άμεσο από του στόματος αντιπηκτικό

<sup>1</sup> Όταν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα από μελέτες αλληλεπίδρασης φαρμάκων.

<sup>2</sup> Οι μελέτες διενεργήθηκαν με ενισχυμένο με ritonavir elvitegravir.

<sup>3</sup> Αυτά είναι φάρμακα της ίδιας κατηγορίας στα οποία μπορούν να προβλεφθούν παρόμοιες αλληλεπιδράσεις.

<sup>4</sup> Η μελέτη διενεργήθηκε με χρήση του Stribild.

<sup>5</sup> Ο κύριος κυκλοφορών μεταβολίτης του sofosbuvir.

<sup>6</sup> Η μελέτη διενεργήθηκε με επιπλέον voxilaprevir 100 mg ώστε να επιτευχθούν οι εκθέσεις του voxilaprevir που αναμένονται στους ασθενείς με λοίμωξη HCV.

<sup>7</sup> Η μελέτη διενεργήθηκε με emtricitabine/tenofovir disoproxil + darunavir (800 mg) + ritonavir (100 mg).

<sup>8</sup> Η μελέτη διενεργήθηκε με δισκίο συνδυασμού σταθερής δόσης elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide.

#### Μελέτες που διενεργήθηκαν με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Με βάση τις μελέτες αλληλεπιδράσεων που διενεργήθηκαν με τα συστατικά του Stribild, δεν έχουν παρατηρηθεί ούτε αναμένονται κλινικά σημαντικές φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ των συστατικών του Stribild και των ακόλουθων φαρμακευτικών προϊόντων: entecavir, famciclovir, φαμοτιδίνη, ομεπραζόλη, ριμπαβιρίνη και σεφτραλίνη.

## 4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

### Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία / αντισύλληψη σε άντρες και γυναίκες

Η χρήση του Stribild πρέπει να συνοδεύεται από τη χρήση αποτελεσματικής αντισύλληψης (βλ. παράγραφο 4.5).

### Κύηση

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση του Stribild σε έγκυες γυναίκες (λιγότερες από 300 εκβάσεις κύησης). Ωστόσο, δεδομένα από μεγάλο αριθμό εγκύων γυναικών (περισσότερες από 1.000 περιπτώσεις έκβασης) καταδεικνύουν τη μη ύπαρξη συγγενών διαμαρτιών ή τοξικότητας στο έμβρυο/νεογνό σχετιζόμενης με την emtricitabine και το tenofovir disoproxil.

Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς επιδράσεις όσον αφορά την αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

Η θεραπεία με cobicistat και elvitegravir κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου της κύησης έχει καταδειχθεί ότι οδηγεί σε χαμηλότερη έκθεση στο elvitegravir (βλ. παράγραφο 5.2). Τα επίπεδα του cobicistat μειώνονται, με πιθανό αποτέλεσμα να μην παρέχεται επαρκής ενίσχυση. Η σημαντική μείωση της έκθεσης στο elvitegravir ενδέχεται να οδηγήσει σε ιολογική αποτυχία και σε αυξημένο κίνδυνο μετάδοσης HIV λοίμωξης από τη μητέρα στο παιδί. Επομένως, δεν θα πρέπει να γίνεται έναρξη θεραπείας με Stribild κατά τη διάρκεια της κύησης και οι γυναίκες που μένουν έγκυες ενώ λαμβάνουν θεραπεία με Stribild θα πρέπει να πραγματοποιούν μετάβαση σε εναλλακτικό σχήμα (βλ. παράγραφο 4.4).

## Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το elvitegravir ή το cobicistat απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Η emtricitabine και το tenofovir έχει αποδειχθεί ότι απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν ότι τα elvitegravir, cobicistat και tenofovir απεκκρίνονται στο γάλα. Υπάρχουν ανεπαρκείς πληροφορίες σχετικά με την επίδραση των elvitegravir, cobicistat, emtricitabine και tenofovir disoproxil στα νεογνήνητα/βρέφη. Συνεπώς, το Stribild δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την διάρκεια του θηλασμού.

Προκειμένου να αποφευχθεί η μετάδοση του ιού HIV στο βρέφος, συνιστάται οι γυναίκες που ζουν με τον ιό HIV να μην θηλάζουν τα βρέφη τους.

## Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για ανθρώπους σχετικά με τις επιπτώσεις του Stribild στη γονιμότητα. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν επικίνδυνες επιπτώσεις των elvitegravir, cobicistat, emtricitabine ή tenofovir disoproxil στη γονιμότητα.

### **4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το Stribild δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Εν τούτοις, οι ασθενείς πρέπει να πληροφορούνται ότι κατά τη διάρκεια αγωγής με Stribild αναφέρθηκε ζάλη, κόπωση και αϋπνία.

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

#### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πλέον συχνά αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες που θεωρήθηκαν σχετιζόμενες ή πιθανώς σχετιζόμενες με το Stribild σε κλινικές μελέτες διάρκειας έως 144 εβδομάδων σε πρωτοθεραπευόμενους ενήλικες ασθενείς ήταν ναυτία (16%) και διάρροια (12%).

Οι πλέον συχνά αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες του Stribild σε κλινικές μελέτες διάρκειας έως 48 εβδομάδων σε ιολογικά κατεσταλμένους ενήλικες ασθενείς ήταν ναυτία (3% έως 5%) και κόπωση (6%).

Σε ασθενείς που λαμβάνουν tenofovir disoproxil, έχουν αναφερθεί σπάνια συμβάντα νεφρικής δυσλειτουργίας, νεφρική έκπτωση και όχι συχνά συμβάντα κεντρικής νεφρικής σωληναριοπάθειας (συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Fanconi) που μερικές φορές οδηγούν σε οστικές διαταραχές (που συμβάλλουν όχι συχνά σε κατάγματα). Συνιστάται στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας για ασθενείς που λαμβάνουν Stribild (βλ. παράγραφο 4.4).

Η διακοπή της αγωγής με Stribild σε ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό HIV και HBV μπορεί να συσχετισθεί με σοβαρές, οξείες εξάρσεις ηπατίτιδας (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Συνοπτική περίληψη ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του Stribild από τις κλινικές μελέτες Φάσης 3 GS-US-236-0102 και GS-US-236-0103 και οι ανεπιθύμητες ενέργειες της θεραπείας με emtricitabine και tenofovir disoproxil από κλινικές μελέτες και την εμπειρία μετά την κυκλοφορία, όταν χρησιμοποιούνται με άλλα αντιρετροϊκά, καταγράφονται στον Πίνακα 2, πιο κάτω, ανά κατηγορία οργανικού συστήματος του σώματος και υψηλότερη παρατηρούμενη συχνότητα εμφάνισης. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. Οι συχνότητες προσδιορίζονται ως πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ) ή σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ).

**Πίνακας 2: Συνοπτικός πίνακας των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με το Stribild βάσει της εμπειρίας από τις μελέτες Φάσης 3 GS-US-236-0102 και GS-US-236-0103 και ανεπιθύμητων ενεργειών της θεραπείας με emtricitabine και tenofovir disoproxil από κλινικές μελέτες και την εμπειρία μετά την κυκλοφορία, όταν χρησιμοποιούνται με άλλα αντιρετροϊκά**

| Συχνότητα                                                                | Ανεπιθύμητη ενέργεια                                                                                                                                                                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος:</i>         |                                                                                                                                                                                                                                         |
| Συχνές:                                                                  | ουδετεροπενία <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                              |
| Όχι συχνές:                                                              | αναιμία <sup>1,2</sup>                                                                                                                                                                                                                  |
| <i>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:</i>                         |                                                                                                                                                                                                                                         |
| Συχνές:                                                                  | αλλεργική αντίδραση <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                        |
| <i>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης:</i>                       |                                                                                                                                                                                                                                         |
| Πολύ συχνές:                                                             | υποφωσφαταιμία <sup>1,3</sup>                                                                                                                                                                                                           |
| Συχνές:                                                                  | υπεργλυκαιμία <sup>1</sup> , υπερτριγλυκεριδαιμία <sup>1</sup> , μειωμένη όρεξη                                                                                                                                                         |
| Όχι συχνές:                                                              | υποκαλιαιμία <sup>1,3</sup>                                                                                                                                                                                                             |
| Σπάνιες:                                                                 | γαλακτική οξέωση <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                           |
| <i>Ψυχιατρικές διαταραχές:</i>                                           |                                                                                                                                                                                                                                         |
| Συχνές:                                                                  | αϋπνία, μη φυσιολογικά όνειρα                                                                                                                                                                                                           |
| Όχι συχνές:                                                              | αυτοκτονικός ιδεασμός και απόπειρα αυτοκτονίας (σε ασθενείς με προϋπάρχον ιστορικό κατάθλιψης ή ψυχιατρικής νόσου), κατάθλιψη                                                                                                           |
| <i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος:</i>                               |                                                                                                                                                                                                                                         |
| Πολύ συχνές:                                                             | κεφαλαλγία, ζάλη                                                                                                                                                                                                                        |
| <i>Διαταραχές του γαστρεντερικού:</i>                                    |                                                                                                                                                                                                                                         |
| Πολύ συχνές:                                                             | διάρροια, έμετος, ναυτία                                                                                                                                                                                                                |
| Συχνές:                                                                  | αυξημένα επίπεδα αμυλάσης συμπεριλαμβανομένης της παγκρεατικής αμυλάσης <sup>1</sup> , αυξημένα επίπεδα λιπάσης ορού <sup>1</sup> , κοιλιακό άλγος, δυσπεψία, δυσκοιλιότητα, κοιλιακή διάταση <sup>1</sup> , μετεωρισμός                |
| Όχι συχνές:                                                              | παγκρεατίτιδα <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                              |
| <i>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων:</i>                          |                                                                                                                                                                                                                                         |
| Συχνές:                                                                  | αυξημένα επίπεδα τρανσαμινασών <sup>1</sup> , υπερχολερυθριναιμία <sup>1</sup>                                                                                                                                                          |
| Σπάνιες:                                                                 | ηπατική στεάτωση <sup>1</sup> , ηπατίτιδα <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                  |
| <i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:</i>                  |                                                                                                                                                                                                                                         |
| Πολύ συχνές:                                                             | εξάνθημα                                                                                                                                                                                                                                |
| Συχνές:                                                                  | κυστικό-φουσαλλιδωτό εξάνθημα <sup>1</sup> , φλυκταινώδες εξάνθημα <sup>1</sup> , κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα <sup>1</sup> , κνησμός <sup>1</sup> , ουρτικάρια <sup>1</sup> , αποχρωματισμός του δέρματος (υπερμελάγχρωση) <sup>1,2</sup> |
| Όχι συχνές:                                                              | αγγειοοίδημα <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                               |
| <i>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού:</i> |                                                                                                                                                                                                                                         |
| Πολύ συχνές:                                                             | αυξημένα επίπεδα κίνησης της κρεατίνης <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                     |
| Συχνές:                                                                  | μειωμένη οστική πυκνότητα                                                                                                                                                                                                               |
| Όχι συχνές:                                                              | ραβδομυόλυση <sup>1,3</sup> , μυϊκή αδυναμία <sup>1,3</sup>                                                                                                                                                                             |
| Σπάνιες:                                                                 | οστεομαλακία (που εκδηλώνεται ως οστικό άλγος και συμβάλλει όχι συχνά σε κατάγματα) <sup>1,3,5</sup> , μυοπάθεια <sup>1,3</sup>                                                                                                         |
| <i>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών:</i>                     |                                                                                                                                                                                                                                         |
| Συχνές:                                                                  | αυξημένη κρεατινίνη αίματος <sup>4</sup>                                                                                                                                                                                                |
| Όχι συχνές:                                                              | νεφρική ανεπάρκεια <sup>4</sup> , κεντρική νεφρική σωληναριοπάθεια συμπεριλαμβανομένου επίκτητου συνδρόμου Fanconi <sup>4</sup> , πρωτεϊνουρία                                                                                          |
| Σπάνιες:                                                                 | οξεία σωληναριακή νέκρωση <sup>1</sup> , νεφρίτις (συμπεριλαμβανομένης οξείας διάμεσης νεφρίτιδας) <sup>1,5</sup> , νεφρογενής άποιος διαβήτης <sup>1</sup>                                                                             |
| <i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:</i>            |                                                                                                                                                                                                                                         |
| Πολύ συχνές:                                                             | καταβολή <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                                   |
| Συχνές:                                                                  | πόνος <sup>1</sup> , κόπωση                                                                                                                                                                                                             |

<sup>1</sup> Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια δεν παρατηρήθηκε στις κλινικές μελέτες Φάσης 3 για το Stribild αλλά αναγνωρίστηκε από κλινικές μελέτες ή την εμπειρία μετά την κυκλοφορία για το emtricitabine ή το tenofovir disoproxil όταν χρησιμοποιούνται μαζί με άλλα αντιρετροϊκά.

<sup>2</sup> Συχνή ήταν η αναιμία και πολύ συχνός ο αποχρωματισμός του δέρματος (υπερμελάγχρωση), όταν η emtricitabine χορηγήθηκε σε παιδιατρικούς ασθενείς.

<sup>3</sup> Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια μπορεί να εμφανιστεί ως συνέπεια της κεντρικής νεφρικής σωληναριοπάθειας. Δεν θεωρείται αιτιωδώς συσχετιζόμενη με το tenofovir disoproxil στην περίπτωση απουσίας αυτής της συνθήκης.

<sup>4</sup> Βλέπε παράγραφο 4.8, Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών, για περισσότερες πληροφορίες.

- <sup>5</sup> Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια αναγνωρίστηκε μέσω της παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία για την emtricitabine ή το tenofovir disoproxil, αλλά δεν παρατηρήθηκε σε τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες κλινικές μελέτες σε ενήλικες ή σε κλινικές μελέτες του HIV για την emtricitabine σε παιδιατρικούς ασθενείς ή σε τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες ή στο διευρυμένο πρόγραμμα πρόσβασης στο tenofovir disoproxil για το tenofovir disoproxil. Η κατηγορία συχνότητας εκτιμήθηκε από έναν στατιστικό υπολογισμό με βάση το συνολικό αριθμό των ασθενών που είχαν εκτεθεί στην emtricitabine σε τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες (n = 1.563) ή στο tenofovir disoproxil σε τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες και το διευρυμένο πρόγραμμα πρόσβασης (n = 7.319).

## Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Η κεντρική νεφρική σωληναριοπάθεια γενικά επιλύθηκε ή βελτιώθηκε μετά από τη διακοπή του tenofovir disoproxil. Ωστόσο, σε ορισμένους ασθενείς, οι μειώσεις στην κάθαρση κρεατινίνης δεν επιλύθηκαν εντελώς παρά τη διακοπή του tenofovir disoproxil. Ασθενείς με κίνδυνο νεφρικής δυσλειτουργίας (όπως ασθενείς με νεφρικούς παράγοντες κινδύνου κατά την έναρξη, προχωρημένη λοίμωξη HIV, ή ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα νεφροτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα) έχουν αυξημένο κίνδυνο να παρουσιάσουν ελλιπή ανάκτηση της νεφρικής λειτουργίας παρά τη διακοπή του tenofovir disoproxil (βλ. παράγραφο 4.4).

Στις κλινικές μελέτες του Stribild διάρκειας 144 εβδομάδων, 13 (1,9%) άτομα στην ομάδα Stribild (n = 701) και 8 (2,3%) άτομα στην ομάδα ATV/r+FTC/tenofovir disoproxil (n = 355) διέκοψαν το φάρμακο της μελέτης λόγω νεφρικής ανεπιθύμητης ενέργειας. Από αυτές τις διακοπές, 7 στην ομάδα Stribild και 1 στην ομάδα ATV/r+FTC/tenofovir disoproxil συνέβησαν κατά τη διάρκεια των πρώτων 48 εβδομάδων. Οι τύποι των νεφρικών ανεπιθύμητων ενεργειών που παρατηρήθηκαν με το Stribild ήταν συμβατές με την προηγούμενη εμπειρία με το tenofovir disoproxil. Τέσσερα (0,6%) από τα άτομα που έλαβαν Stribild ανέπτυξαν εργαστηριακά ευρήματα συμβατά με κεντρική σωληναριοπάθεια που οδήγησαν στη διακοπή του Stribild κατά τη διάρκεια των πρώτων 48 εβδομάδων. Δεν αναφέρθηκαν πρόσθετες περιπτώσεις κεντρικής νεφρικής σωληναριακής δυσλειτουργίας από την Εβδομάδα 48 έως την Εβδομάδα 144. Δύο από τα τέσσερα άτομα είχαν νεφρική δυσλειτουργία (δηλ. εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη από 70 ml/min) κατά την έναρξη. Τα εργαστηριακά ευρήματα σε αυτά τα 4 άτομα με ενδείξεις κεντρικής σωληναριοπάθειας βελτιώθηκαν χωρίς κλινικές συνέπειες κατά τη διακοπή του Stribild, αλλά δεν επιλύθηκαν πλήρως σε όλα τα άτομα. Τρία (0,8%) άτομα που έλαβαν ATV/r+FTC/tenofovir disoproxil ανέπτυξαν εργαστηριακά ευρήματα συμβατά με κεντρική νεφρική σωληναριακή δυσλειτουργία που οδήγησε στη διακοπή του ATV/r+FTC/tenofovir disoproxil μετά την Εβδομάδα 96 (βλ. παράγραφο 4.4).

Το συστατικό cobicistat του Stribild έχει καταδειχθεί ότι μειώνει την εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης λόγω αναστολής της σωληναριακής απέκκρισης της κρεατινίνης χωρίς να επηρεάζεται η νεφρική σπειραματική λειτουργία. Στις μελέτες GS-US-236-0102 και GS-US-236-0103, μειώσεις στην εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης εμφανίστηκαν πρώιμα στη θεραπεία με Stribild και κατόπιν σταθεροποιήθηκαν. Η μέση μεταβολή στον εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (eGFR) με τη μέθοδο Cockcroft-Gault μετά από 144 εβδομάδες θεραπείας ήταν  $-14,0 \pm 16,6$  ml/min για το Stribild,  $-1,9 \pm 17,9$  ml/min για το EFV/FTC/tenofovir disoproxil και  $-9,8 \pm 19,4$  ml/min για το ATV/r+FTC/tenofovir disoproxil.

### *Γαλακτική οξέωση*

Έχουν αναφερθεί περιστατικά γαλακτικής οξέωσης με το tenofovir disoproxil ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά. Οι ασθενείς με παράγοντες προδιάθεσης όπως ασθενείς με μη αντιρροπούμενη ηπατική νόσο ή ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φάρμακα που είναι γνωστό ότι προκαλούν γαλακτική οξέωση έχουν αυξημένο κίνδυνο να παρουσιάσουν σοβαρή γαλακτική οξέωση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με tenofovir disoproxil, συμπεριλαμβανομένων των θανατηφόρων εκβάσεων.

### *Μεταβολικές παράμετροι*

Το σωματικό βάρος και τα επίπεδα των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα ενδέχεται να αυξηθούν κατά τη διάρκεια της αντιρετροϊκής θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.4)

### *Σύνδρομο Επανενεργοποίησης του Ανοσοποιητικού Συστήματος*

Σε HIV οροθετικούς ασθενείς με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια ενδέχεται να εμφανιστεί, κατά την έναρξη της CART, μία φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικά ή υπολειμματικά ευκαιριακά παθογόνα. Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως η νόσος του Graves και η αυτοάνοση ηπατίτιδα) έχουν επίσης αναφερθεί. Ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος μέχρι την εμφάνιση είναι περισσότερο κυμαινόμενος και αυτά τα συμβάντα μπορεί να συμβούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

### *Οστεονέκρωση*

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις οστεονέκρωσης κυρίως σε ασθενείς με γνωστούς γενικά παράγοντες κινδύνου, προχωρημένη λοίμωξη HIV ή μακράς διάρκειας έκθεση σε CART. Η συχνότητα αυτών είναι άγνωστη (βλ. παράγραφο 4.4).

## Παιδιατρικός πληθυσμός

### *Μελέτες με το Stribild*

Η ασφάλεια του Stribild σε 50 πρωτοθεραπευόμενους παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 12 έως < 18 ετών με HIV-1 λοίμωξη αξιολογήθηκε κατά τη διάρκεια 48 εβδομάδων σε μια κλινική μελέτη ανοικτής επισημάνσης (GS-US-236-0112, βλ. παράγραφο 5.1). Σε αυτήν τη μελέτη, το προφίλ ασφαλείας του Stribild ήταν παρόμοιο με αυτό των ενηλίκων (βλ. παράγραφο 4.8, *Συνοπτική περίληψη ανεπιθύμητων ενεργειών*). Στους 50 παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν Stribild, η μέση ΟΠ αυξήθηκε από την έναρξη έως την Εβδομάδα 48, +0,68% για την οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης και +0,77% για ολόκληρο το σώμα πλην της κεφαλής. Οι μέσες μεταβολές από την έναρξη στις βαθμολογίες Z ΟΠ (προσαρμοσμένες για ύψος-ηλικία) ήταν -0,09 για την οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης και -0,12 για ολόκληρο το σώμα πλην της κεφαλής την Εβδομάδα 48.

### *Μελέτες με το emtricitabine*

Η αξιολόγηση των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με το emtricitabine βασίζεται στην εμπειρία από τρεις παιδιατρικές μελέτες (n = 169) όπου παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας 4 μηνών έως 18 ετών με HIV λοίμωξη, πρωτοθεραπευόμενοι (n = 123) και που είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία (n = 46), υποβλήθηκαν σε θεραπεία με emtricitabine σε συνδυασμό με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες. Επιπλέον των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρονται σε ενήλικες, η αναιμία (9,5%) και ο αποχρωματισμός του δέρματος (31,8%) εμφανίστηκαν συχνότερα σε κλινικές δοκιμές σε παιδιατρικούς ασθενείς από ό,τι σε ενήλικες (βλ. παράγραφο 4.8, *Συνοπτική περίληψη ανεπιθύμητων ενεργειών*).

### *Μελέτες με το tenofovir disoproxil*

Η αξιολόγηση των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με το tenofovir disoproxil βασίζεται σε δύο τυχαιοποιημένες δοκιμές (μελέτες GS-US-104-0321 και GS-US-104-0352) σε 184 παιδιατρικούς ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη (ηλικίας 2 έως < 18 ετών) που έλαβαν θεραπεία με tenofovir disoproxil (n = 93) ή εικονικό φάρμακο/δραστικό φάρμακο σύγκρισης (n = 91) σε συνδυασμό με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες για 48 εβδομάδες (βλ. παράγραφο 5.1). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με tenofovir disoproxil συνήδαν με εκείνες που παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες με tenofovir disoproxil σε ενήλικες (βλ. παράγραφο 4.8 *Συνοπτική περίληψη ανεπιθύμητων ενεργειών* και 5.1).

Στους παιδιατρικούς ασθενείς αναφέρθηκαν μειώσεις στην ΟΠ. Σε εφήβους (ηλικίας 12 έως < 18 ετών) με HIV-1 λοίμωξη, οι βαθμολογίες Z ΟΠ που παρατηρήθηκαν στους ασθενείς που έλαβαν tenofovir disoproxil ήταν χαμηλότερες από εκείνες που παρατηρήθηκαν στους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Σε παιδιά (ηλικίας 2 έως 15 ετών) με HIV-1 λοίμωξη, οι βαθμολογίες Z ΟΠ που παρατηρήθηκαν στους ασθενείς που άλλαζαν σε tenofovir disoproxil ήταν χαμηλότερες από εκείνες που παρατηρήθηκαν στους ασθενείς που παρέμειναν στο θεραπευτικό σχήμα με σταβουδίνη ή ζιδοβουδίνη (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

Στη μελέτη GS-US-104-0352, 89 παιδιατρικοί ασθενείς με διάμεση ηλικία 7 ετών (εύρος από 2 έως 15 ετών) εκτέθηκαν στο tenofovir disoproxil για διάμεσο διάστημα 331 εβδομάδων. Οκτώ

από τους 89 ασθενείς (9,0%) διέκοψαν το φάρμακο της μελέτης λόγω νεφρικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Πέντε ασθενείς (5,6%) είχαν εργαστηριακά ευρήματα που ήταν κλινικά συμβατά με κεντρική νεφρική σωληναριοπάθεια, 4 εκ των οποίων διέκοψαν τη θεραπεία με το tenofovir disoproxil. Επτά ασθενείς είχαν τιμές εκτιμώμενου ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR) μεταξύ 70 και 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Από αυτούς, 3 ασθενείς εμφάνισαν κλινικά σημαντική μείωση του εκτιμώμενου GFR κατά τη διάρκεια της θεραπείας, η οποία βελτιώθηκε μετά τη διακοπή του tenofovir disoproxil.

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα ασφάλειας για παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών. Το Stribild δεν συνιστάται σε αυτόν τον πληθυσμό (βλ. παράγραφο 4.2).

### Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

#### *Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία*

Εφόσον το tenofovir disoproxil μπορεί να προκαλέσει νεφρική τοξικότητα, συνιστάται στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας σε οποιονδήποτε ενήλικα λαμβάνει θεραπεία με Stribild (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 5.2). Η χρήση του Stribild δεν συνιστάται σε παιδιατρικούς ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

#### *Εξάρσεις ηπατίτιδας μετά τη διακοπή της θεραπείας*

Σε ασθενείς με λοίμωξη από τον ιό HIV με συνυπάρχουσα λοίμωξη HBV, παρουσιάστηκε κλινική και εργαστηριακή απόδειξη της ηπατίτιδας, μετά τη διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται για ενδείξεις τοξικότητας (βλ. παράγραφο 4.8) και πρέπει να εφαρμοστεί η συνήθης υποστηρικτική αγωγή, όπως απαιτείται.

Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για υπερδοσολογία με το Stribild. Δεδομένου ότι το elvitegravir και το cobicistat συνδέονται σε υψηλό βαθμό στις πρωτεΐνες πλάσματος, είναι απίθανο ότι το elvitegravir και το cobicistat θα απομακρυνθούν σημαντικά μέσω αιμοδιάλυσης ή περιτοναϊκής κάθαρσης. Ποσοστό έως 30% της δόσης της emtricitabine και περίπου 10% της δόσης του tenofovir μπορεί να απομακρυνθεί με αιμοδιάλυση. Δεν είναι γνωστό εάν η emtricitabine ή το tenofovir μπορούν να απομακρυνθούν με περιτοναϊκή κάθαρση.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντικά για συστηματική χρήση, αντικά για τη θεραπεία των HIV λοιμώξεων, συνδυασμοί. Κωδικός ATC: J05AR09

#### Μηχανισμός δράσης και φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Το elvitegravir είναι ένας αναστολέας της μεταφοράς κλώνων ιντεγκράσης HIV-1 (INSTI). Η ιντεγκράση είναι ένα ένζυμο που κωδικοποιείται από τον HIV-1, το οποίο απαιτείται για την ιική αντιγραφή. Η αναστολή της ιντεγκράσης εμποδίζει την ενσωμάτωση του HIV-1 DNA στο

γονιδιωματικό DNA του ξενιστή, αποκλείοντας το σχηματισμό του προϊόντος HIV-1 και την αναπαραγωγή της ιογενούς λοίμωξης.

Το cobicistat είναι ένας επιλεκτικός, με βάση το μηχανισμό αναστολέας του κυτοχρώματος P450 της υποοικογένειας CYP3A. Η αναστολή του μεσολαβούμενου από το CYP3A μεταβολισμού ενισχύει τη συστηματική έκθεση των υποστρωμάτων του CYP3A, όπως το elvitegravir, όπου η βιοδιαθεσιμότητα είναι περιορισμένη και η ημίσεια ζωή βραχύνεται από τον εξαρτώμενο από το CYP3A μεταβολισμό.

Η emtricitabine είναι νουκλεοσιδικό ανάλογο της κυτιδίνης. Το tenofovir disoproxil μετατρέπεται *in vivo* σε tenofovir, ένα ανάλογο μονοφωσφορικού νουκλεοσιδίου (νουκλεοτιδίου) της μονοφωσφορικής αδενοσίνης. Τόσο η emtricitabine όσο και το tenofovir εμφανίζουν εξειδικευμένη δράση έναντι του ιού της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV-1 και HIV-2) και του ιού της ηπατίτιδας Β.

Η emtricitabine και το tenofovir φωσφορυλιώνονται από κυτταρικά ένζυμα και σχηματίζουν τριφωσφορική emtricitabine και διφωσφορικό tenofovir, αντίστοιχα. Μελέτες *in vitro* έδειξαν ότι τόσο η emtricitabine όσο και το tenofovir μπορούν να φωσφορυλιωθούν πλήρως όταν βρίσκονται ταυτόχρονα σε συνδυασμό μέσα στο κύτταρο. Η τριφωσφορική emtricitabine και το διφωσφορικό tenofovir αναστέλλουν ανταγωνιστικά την ανάστροφη μεταγραφή του HIV-1, με αποτέλεσμα τον τερματισμό της αλυσού του DNA.

Η τριφωσφορική emtricitabine και το διφωσφορικό tenofovir είναι ασθενείς αναστολείς των DNA πολυμερασών των θηλαστικών και δεν υπήρξε ένδειξη για τοξικότητα στα μιτοχόνδρια *in vitro* και *in vivo*.

#### Αντιική δραστηριότητα *in vitro*

Οι συνδυασμοί δύο φαρμάκων και ο τριπλός συνδυασμός των elvitegravir, emtricitabine και tenofovir επέδειξαν συνεργιστική δραστηριότητα στην κυτταρική καλλιέργεια. Η αντιική συνέργεια διατηρήθηκε για τα elvitegravir, emtricitabine και tenofovir όταν ελέγχθηκαν παρουσία του cobicistat. Δεν παρατηρήθηκε ανταγωνισμός για οποιονδήποτε από αυτούς τους συνδυασμούς.

Η αντιική δράση του elvitegravir κατά εργαστηριακών και κλινικών απομονωμάτων του HIV-1 αξιολογήθηκε σε λεμφοβλαστοειδή κύτταρα, μονοκύτταρα/μακροφάγα κύτταρα και λεμφοκύτταρα του περιφερικού αίματος και οι τιμές 50% αποτελεσματικής συγκέντρωσης (EC<sub>50</sub>) ήταν στο εύρος από 0,02 έως 1,7 nM. Το elvitegravir επέδειξε αντιική δράση στην κυτταρική καλλιέργεια κατά των HIV-1 κλάδων A, B, C, D, E, F, G και O (τιμές EC<sub>50</sub> στο εύρος από 0,1 έως 1,3 nM) και δράση κατά του HIV-2 (EC<sub>50</sub> 0,53 nM).

Το cobicistat δεν έχει ανιχνεύσιμη αντι-HIV δράση και δεν ανταγωνίζεται ή ενισχύει τις αντιικές δράσεις του elvitegravir, emtricitabine ή tenofovir.

Η αντιική δράση της emtricitabine κατά εργαστηριακών και κλινικών απομονωμάτων του HIV-1 αξιολογήθηκε σε λεμφοβλαστοειδείς κυτταρικές σειρές, στην MAGI-CCR5 κυτταρική σειρά και σε μονοκύτταρα του περιφερικού αίματος. Οι τιμές EC<sub>50</sub> για την emtricitabine ήταν στο εύρος από 0,0013 έως 0,64 μM. Η emtricitabine επέδειξε αντιική δράση σε κυτταρική καλλιέργεια κατά των HIV-1 κλάδων A, B, C, D, E, F και G (τιμές EC<sub>50</sub> στο εύρος από 0,007 έως 0,075 μM) και κατέδειξε ειδική για το στέλεχος δράση κατά του HIV-2 (τιμές EC<sub>50</sub> στο εύρος από 0,007 έως 1,5 μM).

Η αντιική δράση του tenofovir κατά εργαστηριακών και κλινικών απομονωμάτων του HIV-1 αξιολογήθηκε σε λεμφοβλαστοειδείς κυτταρικές σειρές, πρωτογενή μονοκύτταρα/μακροφάγα κύτταρα και λεμφοκύτταρα του περιφερικού αίματος. Οι τιμές EC<sub>50</sub> για το tenofovir ήταν στο εύρος από 0,04 έως 8,5 μM. Το tenofovir επέδειξε αντιική δράση στην κυτταρική καλλιέργεια κατά των HIV-1 κλάδων A, B, C, D, E, F, G και O (τιμές EC<sub>50</sub> στο εύρος από 0,5 έως 2,2 μM) και ειδική για το στέλεχος δράση κατά του HIV-2 (τιμές EC<sub>50</sub> στο εύρος από 1,6 έως 5,5 μM).

## Αντοχή

### *Σε κυτταρική καλλιέργεια*

Παρατηρήθηκε αντοχή στην emtricitabine ή το tenofovir *in vitro* και στον ιό HIV-1 από ορισμένους ασθενείς λόγω της ανάπτυξης της υποκατάστασης M184V ή M184I που οδηγεί σε αντοχή στην emtricitabine στην αναστροφή μεταγραφάση ή της υποκατάστασης K65R που οδηγεί σε αντοχή στο tenofovir στην αναστροφή μεταγραφάση. Επιπροσθέτως, μια υποκατάσταση K70E στην αναστροφή μεταγραφάση του HIV-1 έχει επιλεγεί κλινικά από το tenofovir disoproxil και οδηγεί σε χαμηλού επιπέδου μειωμένη ευαισθησία στο abacavir, την emtricitabine, το tenofovir και τη λαμβουδίνη.

Ιοί ανθεκτικοί στην emtricitabine που έφεραν την υποκατάσταση M184V/I, εμφάνισαν διασταυρούμενη αντοχή στη λαμβουδίνη, αλλά διατήρησαν την ευαισθησία τους στη διδανοσίνη, τη σταβουδίνη, το tenofovir και τη ζιδοβουδίνη. Η υποκατάσταση K65R μπορεί να επιλεγεί και με το abacavir, τη σταβουδίνη ή τη διδανοσίνη και προκαλεί μειωμένη ευαισθησία στα φάρμακα αυτά ως και στη λαμβουδίνη, την emtricitabine και στο tenofovir. Το tenofovir disoproxil πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς με εμπειρία προηγούμενης αντιρετροϊκής θεραπείας με στελέχη του HIV-1, που περιλαμβάνουν την K65R υποκατάσταση.

Σε ασθενείς, ο HIV-1 που εμφανίζει 3 ή περισσότερες μεταλλάξεις που συσχετίζονται με ανάλογα θυμιδίνης (TAMs) και περιλαμβάνουν την M41L ή L210W μετάλλαξη της αναστροφής μεταγραφάσης, επέδειξε μειωμένη ευαισθησία στην αγωγή με tenofovir disoproxil.

Τα απομονώματα HIV-1 με μειωμένη ευαισθησία στο elvitegravir επιλέχθηκαν στην κυτταρική καλλιέργεια. Η μειωμένη ευαισθησία στο elvitegravir συσχετιζόταν στις περισσότερες περιπτώσεις με τις υποκαταστάσεις ιντεγκράσης T66I, E92Q και Q148R. Πρόσθετες υποκαταστάσεις ιντεγκράσης που παρατηρήθηκαν στην επιλογή κυτταρικής καλλιέργειας συμπεριλάμβαναν τις H51Y, F121Y, S147G, S153Y, E157Q και R263K. HIV-1 με τις επιλεγμένες για raltegravir υποκαταστάσεις T66A/K, Q148H/K και N155H έδειξε διασταυρούμενη αντοχή στο elvitegravir. Οι πρωτογενείς μεταλλάξεις για το raltegravir/elvitegravir δεν επηρεάζουν την ευαισθησία *in vitro* του dolutegravir ως μεμονωμένες μεταλλάξεις και η πρόσθετη παρουσία δευτερογενών μεταλλάξεων (εκτός από την Q148) επίσης δεν έχει ως αποτέλεσμα σχετικές πολλαπλάσιες μεταβολές σε πειράματα με ιούς με καθοδηγούμενες σημειακές μεταλλάξεις.

Δεν μπορεί να επιδειχθεί ανάπτυξη αντοχής στο cobicistat στον HIV-1 *in vitro* λόγω έλλειψης αντιϊκής δραστηριότητάς του.

Σημαντική διασταυρούμενη αντοχή παρατηρήθηκε μεταξύ των ανθεκτικών στο elvitegravir απομονωμάτων HIV-1 και του raltegravir και μεταξύ των περισσότερων ανθεκτικών στην emtricitabine απομονωμάτων και της λαμβουδίνης. Ασθενείς στους οποίους απέτυχε η θεραπεία με το Stribild και οι οποίοι είχαν HIV-1 με υποκαταστάσεις με εμφανιζόμενη αντίσταση στο Stribild περιλάμβαναν ιό που παρέμεινε ευαίσθητος σε όλους τους PIs, NNRTIs και τους περισσότερους άλλους NRTIs.

### *Σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς*

Σε μια συγκεντρωτική ανάλυση σε πρωτοθεραπευόμενους με αντιρετροϊκή αγωγή ασθενείς που έλαβαν Stribild στις μελέτες Φάσης 3 GS-US-236-0102 και GS-US-236-0103 μέχρι την Εβδομάδα 144, διεξήχθη γονοτυπικός έλεγχος σε απομονώματα HIV-1 από το πλάσμα, από όλους τους ασθενείς με επιβεβαιωμένη ιολογική αποτυχία ή οι οποίοι είχαν HIV-1 RNA > 400 αντίγραφα/ml κατά την ιολογική αποτυχία, την Εβδομάδα 48, την Εβδομάδα 96, την Εβδομάδα 144 ή κατά τη στιγμή της πρόωρης διακοπής του φαρμάκου της μελέτης. Από την Εβδομάδα 144, η ανάπτυξη μίας ή περισσότερων πρωτογενών υποκαταστάσεων συσχετιζόμενων με αντοχή στα elvitegravir, emtricitabine ή tenofovir παρατηρήθηκε σε 18 από τους 42 ασθενείς με αξιολογήσιμα γονοτυπικά δεδομένα από ζεύγη απομονωμάτων κατά την έναρξη και κατά την αποτυχία της θεραπείας με το Stribild (2,6%, 18/701 ασθενείς). Από τους 18 ασθενείς με ανάπτυξη ιολογικής αντοχής, 13 συνέβησαν μέχρι την Εβδομάδα 48, 3 συνέβησαν μεταξύ της Εβδομάδας 48 έως την Εβδομάδα 96, και 2 συνέβησαν μεταξύ της Εβδομάδας 96 έως την Εβδομάδα 144 της θεραπείας. Οι υποκαταστάσεις που εμφανίστηκαν ήταν οι M184V/I (n = 17) και K65R (n = 5) στην αναστροφή μεταγραφάση και οι

E92Q (n = 9), N155H (n = 5), Q148R (n = 3), T66I (n = 2) και T97A (n = 1) στην ιντεγκράση. Άλλες υποκαταστάσεις στην ιντεγκράση που εμφανίστηκαν επιπροσθέτως σε μια πρωτογενή υποκατάσταση αντοχής σε INSTI, η καθεμία σε μεμονωμένες περιπτώσεις, ήταν οι H51Y, L68V, G140C, S153A, E157Q και G163R. Οι περισσότεροι ασθενείς που ανέπτυξαν υποκαταστάσεις αντοχής στο elvitegravir ανέπτυξαν υποκαταστάσεις αντοχής τόσο στην emtricitabine όσο και στο elvitegravir. Στις φαινοτυπικές αναλύσεις απομονωμάτων από ασθενείς στον πληθυσμό ανάλυσης αντοχής, 13 ασθενείς (31%) είχαν απομονώματα HIV-1 με μειωμένη ευαισθησία στο elvitegravir, 17 ασθενείς (40%) είχαν μειωμένη ευαισθησία στην emtricitabine και 2 ασθενείς (5%) είχαν μειωμένη ευαισθησία στο tenofovir.

Στη Μελέτη GS-US-236-0103, 27 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Stribild είχαν HIV-1 με τη σχετιζόμενη με NNRTI K103N υποκατάσταση στην ανάστροφη μεταγραφάση κατά την έναρξη και είχαν ιολογική επιτυχία (82% κατά την Εβδομάδα 144) παρόμοια με το γενικό πληθυσμό (78%), χωρίς εμφανιζόμενη αντοχή στα elvitegravir, emtricitabine ή tenofovir στον HIV-1 τους.

#### *Σε ιολογικά κατεσταλμένους ασθενείς*

Δεν αναγνωρίστηκε εμφανιζόμενη αντοχή στο Stribild στις κλινικές μελέτες ιολογικά κατεσταλμένων ασθενών οι οποίοι άλλαξαν από μια αγωγή που περιείχε έναν ενισχυμένο με ritonavir αναστολέα πρωτεάσης (PI+RTV) (Μελέτη GS-US-236-0115), έναν NNRTI (Μελέτη GS-US-236-0121) ή raltegravir (RAL) (Μελέτη GS-US-236-0123).

Είκοσι ασθενείς από αυτές τις μελέτες οι οποίοι άλλαξαν σε Stribild είχαν τη σχετιζόμενη με NNRTI K103N υποκατάσταση στο γονότυπο ιστορικού τους πριν από την έναρξη της αρχικής αντιρετροϊκής αγωγής. Δέκα οκτώ από αυτούς τους 20 ασθενείς διατήρησαν την ιολογική καταστολή μέχρι τις 48 εβδομάδες. Λόγω παραβίασης του πρωτοκόλλου, δύο ασθενείς με K103N υποκαταστάσεις ιστορικού διέκοψαν πρώιμα με HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml.

#### Κλινική εμπειρία

Η αποτελεσματικότητα του Stribild σε πρωτοθεραπευόμενους ενήλικους ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη βασίζεται στις αναλύσεις δεδομένων 144 εβδομάδων από 2 τυχαιοποιημένες, διπλές-τυφλές, ελεγχόμενες με υπάρχουσα ενεργό θεραπεία μελέτες Φάσης 3, GS-US-236-0102 και GS-US-236-0103 (n = 1.408). Η αποτελεσματικότητα του Stribild σε ιολογικά κατεσταλμένους ενήλικους ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη βασίζεται στις αναλύσεις δεδομένων 48 εβδομάδων από δύο τυχαιοποιημένες μελέτες ανοικτής επισημάνσης (μελέτες GS-US-236-0115 και GS-US-236-0121) και μία μελέτη ανοικτής επισημάνσης μεμονωμένης ομάδας (μελέτη GS-US-236-0123) (n = 910, όπου 628 έλαβαν Stribild).

#### *Πρωτοθεραπευόμενοι ενήλικοι ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη*

Στη Μελέτη GS-US-236-0102, πρωτοθεραπευόμενοι με αντιρετροϊκή θεραπεία ενήλικες ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη έλαβαν θεραπεία μία φορά την ημέρα με το Stribild ή θεραπεία μία φορά την ημέρα με ένα συνδυασμό EFV/FTC/tenofovir disoproxil σταθερής δόσης. Στη Μελέτη GS-US-236-0103, πρωτοθεραπευόμενοι με αντιρετροϊκή θεραπεία ενήλικες ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη έλαβαν θεραπεία μία φορά την ημέρα με το Stribild ή ενισχυμένο με ritonavir atazanavir (ATV/r) συν ένα συνδυασμό emtricitabine (FTC)/tenofovir disoproxil σταθερής δόσης. Και για τις δύο μελέτες στις 48 εβδομάδες, το ποσοστό ιολογικής ανταπόκρισης αξιολογήθηκε και στα δύο σκέλη της θεραπείας. Η ιολογική ανταπόκριση καθορίστηκε ως επίτευξη μη ανιχνεύσιμου ιικού φορτίου (< 50 HIV-1 RNA αντίγραφα/ml, σύντομη ανάλυση).

Τα χαρακτηριστικά κατά την έναρξη και οι εκβάσεις της θεραπείας και για τις δύο Μελέτες GS-US-236-0102 και GS-US-236-0103 παρουσιάζονται στους Πίνακες 3 και 4, αντίστοιχα.

**Πίνακας 3: Δημογραφικά και κατά την έναρξη χαρακτηριστικά πρωτοθεραπευόμενων με αντιρετροϊκή αγωγή ενηλίκων ατόμων με HIV-1 λοίμωξη στις μελέτες GS-US-236-0102 και GS-US-236-0103**

| Μελέτη GS-US-236-0102                                                                                   |                                             | Μελέτη GS-US-236-0103 |                                                 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------|-------------------------------------------------|
| Stribild<br>n = 348                                                                                     | EFV/FTC/<br>tenofovir disoproxil<br>n = 352 | Stribild<br>n = 353   | ATV/r + FTC/<br>tenofovir disoproxil<br>n = 355 |
| Δημογραφικά χαρακτηριστικά                                                                              |                                             |                       |                                                 |
| Μέση ηλικία, έτη (εύρος)                                                                                | 38,0<br>(18-67)                             | 38,0<br>(19-72)       |                                                 |
| Φύλο                                                                                                    |                                             |                       |                                                 |
| Ανδρας                                                                                                  | 89%                                         | 90%                   |                                                 |
| Γυναίκα                                                                                                 | 11%                                         | 10%                   |                                                 |
| Εθνικότητα                                                                                              |                                             |                       |                                                 |
| Λευκός                                                                                                  | 63%                                         | 74%                   |                                                 |
| Μαύρος/<br>Αφροαμερικανικός                                                                             | 28%                                         | 17%                   |                                                 |
| Ασιάτης                                                                                                 | 2%                                          | 5%                    |                                                 |
| Άλλο                                                                                                    | 7%                                          | 4%                    |                                                 |
| Χαρακτηριστικά της νόσου κατά την έναρξη της μελέτης <sup>a</sup>                                       |                                             |                       |                                                 |
| Μέσος HIV-1 RNA<br>log <sub>10</sub> αντιγράφων/ml (εύρος) στο<br>πλάσμα κατά την έναρξη της<br>μελέτης | 4,8<br>(2,6-6,5)                            | 4,8<br>(1,7-6,6)      |                                                 |
| Ποσοστό ατόμων με ικό φορτίο<br>> 100.000 αντίγραφα/ml                                                  | 33                                          | 40                    |                                                 |
| Μέσος αριθμός κυττάρων CD4+<br>(εύρος) κατά την έναρξη της<br>μελέτης, x 10 <sup>6</sup> κύτταρα/l      | 386<br>(3-1.348)                            | 370<br>(5-1.132)      |                                                 |
| Ποσοστό ατόμων με αριθμούς<br>κυττάρων<br>CD4+ < 200 κύτταρα/mm <sup>3</sup>                            | 13                                          | 13                    |                                                 |

<sup>α</sup> Οι ασθενείς στρωματοποιήθηκαν κατά HIV-1 RNA κατά την έναρξη και στις δύο μελέτες.

**Πίνακας 4: Ιολογική έκβαση της τυχαιοποιημένης θεραπείας των μελετών GS-US-236-0102 και GS-US-236-0103 κατά την Εβδομάδα 48 (σύντομη ανάλυση)<sup>α</sup> και κατά την Εβδομάδα 144<sup>β</sup>**

|                                                                                                                         | Εβδομάδα 48                    |                                                    |                                |                                                       | Εβδομάδα 144                    |                                                |                                |                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------------------------|---------------------------------|------------------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------------------------|
|                                                                                                                         | Μελέτη GS-US-236-0102          |                                                    | Μελέτη GS-US-236-0103          |                                                       | Μελέτη GS-US-236-0102           |                                                | Μελέτη GS-US-236-0103          |                                                       |
|                                                                                                                         | Stribild<br>n = 348            | EFV/<br>FTC/<br>tenofovir<br>disoproxil<br>n = 352 | Stribild<br>n = 353            | ATV/r +<br>FTC/<br>tenofovir<br>disoproxil<br>n = 355 | Stribild<br>n = 348             | EFV/<br>FTC/tenofovir<br>disoproxil<br>n = 352 | Stribild<br>n = 353            | ATV/r +<br>FTC/<br>tenofovir<br>disoproxil<br>n = 355 |
| <b>Ιολογική επιτυχία</b><br>HIV-1 RNA<br>< 50 αντίγραφα/ml                                                              | 88%                            | 84%                                                | 90%                            | 87%                                                   | 80%                             | 75%                                            | 78%                            | 75%                                                   |
| Διαφορά θεραπείας                                                                                                       | 3,6% (95% CI<br>= -1,6%, 8,8%) |                                                    | 3,0% (95% CI<br>= -1,9%, 7,8%) |                                                       | 4,9% (95% CI<br>= -1,3%, 11,1%) |                                                | 3,1% (95% CI<br>= -3,2%, 9,4%) |                                                       |
| <b>Ιολογική αποτυχία<sup>γ</sup></b>                                                                                    | 7%                             | 7%                                                 | 5%                             | 5%                                                    | 7%                              | 10%                                            | 8%                             | 7%                                                    |
| <b>Χωρίς ιολογικά δεδομένα στο παράθυρο Εβδομάδας 48 ή Εβδομάδας 144</b>                                                |                                |                                                    |                                |                                                       |                                 |                                                |                                |                                                       |
| Διέκοψαν το φάρμακο της μελέτης λόγω ΑΕ ή θανάτου <sup>δ</sup>                                                          | 3%                             | 5%                                                 | 3%                             | 5%                                                    | 6%                              | 8%                                             | 6%                             | 8%                                                    |
| Διέκοψαν το φάρμακο της μελέτης για άλλους λόγους και τελευταία διαθέσιμη τιμή HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml <sup>ε</sup> | 2%                             | 3%                                                 | 2%                             | 3%                                                    | 5%                              | 7%                                             | 8%                             | 9%                                                    |
| Ελλιπή δεδομένα κατά τη διάρκεια του παραθύρου αλλά συνεχίζουν το φάρμακο της μελέτης                                   | 0%                             | 0%                                                 | 0%                             | 0%                                                    | 1%                              | 0%                                             | 1%                             | 1%                                                    |

α Το παράθυρο Εβδομάδας 48 είναι μεταξύ της Ημέρας 309 και 378 (συμπεριλαμβανομένης).

β Το παράθυρο Εβδομάδας 144 είναι μεταξύ της Ημέρας 967 και 1.050 (συμπεριλαμβανομένης).

γ Περιλαμβάνει άτομα που είχαν  $\geq 50$  αντίγραφα/ml στο παράθυρο Εβδομάδας 48 ή Εβδομάδας 144, άτομα που διέκοψαν πρόωμα λόγω έλλειψης ή απώλειας αποτελεσματικότητας, άτομα που διέκοψαν για λόγους διαφορετικούς από ανεπιθύμητη ενέργεια, θάνατο ή έλλειψη ή απώλεια αποτελεσματικότητας και κατά το χρόνο της διακοπής είχαν ιική τιμή  $\geq 50$  αντίγραφα/ml.

δ Περιλαμβάνει ασθενείς που διέκοψαν λόγω ανεπιθύμητης ενέργειας ή θανάτου σε οποιοδήποτε χρονικό σημείο από την 1<sup>η</sup> ημέρα μέχρι το χρονικό παράθυρο, εάν αυτό οδήγησε σε απουσία ιολογικών δεδομένων σχετικά με τη θεραπεία κατά τη διάρκεια του καθορισμένου παραθύρου.

ε Περιλαμβάνει άτομα που διέκοψαν για λόγους διαφορετικούς από ανεπιθύμητη ενέργεια, θάνατο ή έλλειψη ή απώλεια αποτελεσματικότητας, π.χ. απόσυρση συναίνεσης, απώλεια παρακολούθησης, κ.ο.κ.

Το Stribild ικανοποίησε τα κριτήρια μη-κατωτερότητας στην επίτευξη HIV-1 RNA < 50 αντιγράφων/ml όταν συγκρίθηκε με το efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil και όταν συγκρίθηκε με το atazanavir/ritonavir + emtricitabine/tenofovir disoproxil.

Στη Μελέτη GS-US-236-0102, η μέση αύξηση από την έναρξη στον αριθμό κυττάρων CD4<sup>+</sup> κατά την Εβδομάδα 48 ήταν 239 κύτταρα/mm<sup>3</sup> στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το Stribild και 206 κύτταρα/mm<sup>3</sup> στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με EFV/FTC/tenofovir disoproxil. Κατά την Εβδομάδα 144, η μέση αύξηση από την έναρξη στον αριθμό κυττάρων CD4<sup>+</sup> ήταν 321 κύτταρα/mm<sup>3</sup> στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το Stribild και 300 κύτταρα/mm<sup>3</sup> στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με EFV/FTC/tenofovir disoproxil. Στη Μελέτη GS-US-236-0103, η μέση αύξηση από την

έναρξη στον αριθμό κυττάρων CD4+ κατά την Εβδομάδα 48 ήταν 207 κύτταρα/mm<sup>3</sup> στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το Stribild και 211 κύτταρα/mm<sup>3</sup> στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ATV/r+FTC/tenofovir disoproxil. Κατά την Εβδομάδα 144, η μέση αύξηση από την έναρξη στον αριθμό κυττάρων CD4+ ήταν 280 κύτταρα/mm<sup>3</sup> στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το Stribild και 293 κύτταρα/mm<sup>3</sup> στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ATV/r+FTC/tenofovir disoproxil.

#### *Ιολογικά κατεσταλμένοι ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη*

Στη Μελέτη GS-US-236-0115 και στη Μελέτη GS-US-236-0121, οι ασθενείς έπρεπε να βρίσκονται είτε στην πρώτη είτε στη δεύτερη αντιρετροϊκή αγωγή τους χωρίς ιστορικό ιολογικής αποτυχίας, να μην έχουν τρέχον ή ιστορικό αντοχής στα αντιρετροϊκά συστατικά του Stribild και έπρεπε να ήταν κατεσταλμένοι με έναν PI+RTV ή έναν NNRTI σε συνδυασμό με FTC/tenofovir disoproxil (HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml) για τουλάχιστον έξι μήνες πριν από τη διαλογή. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 2:1 είτε σε αλλαγή στο Stribild είτε σε παραμονή στην αντιρετροϊκή αγωγή τους κατά την έναρξη (SBR, *stayed on baseline regimen*) για 48 εβδομάδες. Στη Μελέτη GS-US-236-0115, τα ποσοστά ιολογικής επιτυχίας ήταν: Stribild 93,8% (272 από 290 ασθενείς), SBR 87,1% (121 από 139 ασθενείς). Η μέση αύξηση από την έναρξη στον αριθμό κυττάρων CD4+ κατά την Εβδομάδα 48 ήταν 40 κύτταρα/mm<sup>3</sup> στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το Stribild και 32 κύτταρα/mm<sup>3</sup> στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με PI+RTV+FTC/tenofovir disoproxil. Στη Μελέτη GS-US-236-0121, τα ποσοστά ιολογικής επιτυχίας ήταν: Stribild 93,4% (271 από 290 ασθενείς) και SBR 88,1% (126 από 143 ασθενείς). Η μέση αύξηση από την έναρξη στον αριθμό κυττάρων CD4+ κατά την Εβδομάδα 48 ήταν 56 κύτταρα/mm<sup>3</sup> στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το Stribild και 58 κύτταρα/mm<sup>3</sup> στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με NNRTI+FTC/tenofovir disoproxil.

Στη Μελέτη GS-US-236-0123, οι ασθενείς έπρεπε να είχαν λάβει προηγουμένως μόνο RAL σε συνδυασμό με FTC/tenofovir disoproxil ως την πρώτη τους αντιρετροϊκή αγωγή για τουλάχιστον έξι μήνες. Οι ασθενείς έπρεπε να ήταν σταθερά κατεσταλμένοι για τουλάχιστον έξι μήνες πριν από την ένταξη στη μελέτη, να μην έχουν τρέχον ή ιστορικό αντοχής στα αντιρετροϊκά συστατικά του Stribild και να έχουν HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml κατά τη διαλογή. Και οι 48 ασθενείς οι οποίοι έλαβαν τουλάχιστον μία δόση του Stribild παρέμειναν κατεσταλμένοι (HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml) μέχρι την Εβδομάδα 48. Η μέση αύξηση από την έναρξη στον αριθμό κυττάρων CD4+ κατά την Εβδομάδα 48 ήταν 23 κύτταρα/mm<sup>3</sup>.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

##### *Μελέτες με το Stribild*

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Stribild σε πρωτοθεραπευόμενους παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 12 έως κάτω των 18 ετών με HIV-1 λοίμωξη βασίζεται σε αναλύσεις δεδομένων 48 εβδομάδων από τη μελέτη ανοικτής επισήμανσης μίας ομάδας GS-US-236-0112 (n = 50). Η μέση ηλικία ήταν τα 15 έτη (εύρος 12–17), 70% ήταν αγόρια, 68% ανήκαν στη μαύρη φυλή, 28% ανήκαν στην ασιατική φυλή. Κατά την έναρξη, το μέσο πλάσμα RNA HIV-1 ήταν 4,60 log<sub>10</sub> αντίγραφα/ml, ο μέσος αριθμός κυττάρων CD4+ ήταν 399 κύτταρα/mm<sup>3</sup> (εύρος 133-734) και το μέσο ποσοστό CD4+% ήταν 20,9% (εύρος 4,5%-41,1%). Είκοσι τοις εκατό είχαν κατά την έναρξη πλάσμα RNA HIV-1 > 100.000 αντίγραφα/ml.

Την Εβδομάδα 48, 44 από τους 50 (88%) εφήβους ασθενείς που έλαβαν Stribild επέτυχαν RNA HIV-1 < 50 αντίγραφα/ml και 4 επέτυχαν RNA HIV-1 ≥ 50 αντίγραφα/ml, 1 ασθενής διέκοψε το φάρμακο της μελέτης και 1 ήταν χωρίς ιολογικά δεδομένα την Εβδομάδα 48. Η μέση μείωση στο RNA HIV-1 ήταν -3,16 log<sub>10</sub> αντίγραφα/ml και η μέση αύξηση στον αριθμό κυττάρων CD4+ ήταν 229 κύτταρα/mm<sup>3</sup>. Δεν ανιχνεύθηκε εμφανιζόμενη αντοχή στο Stribild έως την Εβδομάδα 48.

##### *Μελέτες με το emtricitabine*

Σε βρέφη και παιδιά ηλικίας άνω των 4 μηνών, η πλειονότητα των ασθενών που έλαβαν emtricitabine επέτυχε ή διατήρησε πλήρη καταστολή του RNA HIV-1 στο πλάσμα για διάστημα 48 εβδομάδων (89% επέτυχε ≤ 400 αντίγραφα/ml και 77% επέτυχε ≤ 50 αντίγραφα/ml).

### *Μελέτες με το tenofovir disoproxil*

Στη μελέτη GS-US-104-0321, 87 ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη ηλικίας 12 έως < 18 ετών που είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία έλαβαν tenofovir disoproxil (n = 45) ή εικονικό φάρμακο (n = 42) σε συνδυασμό με βελτιστοποιημένο θεραπευτικό σχήμα υποβάθρου (OBR) για 48 εβδομάδες. Λόγω των περιορισμών της μελέτης, δεν καταδείχθηκε όφελος του tenofovir disoproxil έναντι του εικονικού φαρμάκου βάσει των επιπέδων RNA HIV-1 στο πλάσμα την εβδομάδα 24.

Στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με tenofovir disoproxil ή εικονικό φάρμακο, η μέση βαθμολογία Z ΟΠ για την οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης ήταν -1,004 και -0,809, και η μέση βαθμολογία Z ΟΠ για ολόκληρο το σώμα ήταν -0,866 και -0,584, αντίστοιχα, κατά την έναρξη. Οι μέσες μεταβολές την Εβδομάδα 48 (τέλος της διπλά τυφλής φάσης) ήταν -0,215 και -0,165 στη βαθμολογία Z ΟΠ για την οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης και -0,254 και -0,179 βαθμολογία Z ΟΠ για ολόκληρο το σώμα στις ομάδες του tenofovir disoproxil και του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα. Το μέσο ποσοστό αύξησης της ΟΠ ήταν μικρότερο στην ομάδα του tenofovir disoproxil σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Την Εβδομάδα 48, έξι έφηβοι στην ομάδα του tenofovir disoproxil και ένας έφηβος στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου είχαν σημαντική απώλεια της ΟΠ στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης (οριζόμενη ως απώλεια > 4%). Στους 28 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία 96 εβδομάδων με tenofovir disoproxil, οι βαθμολογίες Z ΟΠ μειώθηκαν κατά -0,341 για την οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης και -0,458 για ολόκληρο το σώμα.

Στη μελέτη GS-US-104-0352, 97 ασθενείς ηλικίας 2 έως < 12 ετών που είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία, με σταθερή, ιολογική καταστολή με θεραπευτικά σχήματα περιέχοντα σταβουδίνη ή ζιδοβουδίνη, τυχαιοποιήθηκαν είτε σε αντικατάσταση της σταβουδίνης ή της ζιδοβουδίνης με tenofovir disoproxil (n = 48) είτε σε συνέχιση του αρχικού θεραπευτικού τους σχήματος (n = 49) για 48 εβδομάδες. Την Εβδομάδα 48, 83% των ασθενών στην ομάδα θεραπείας με tenofovir disoproxil και 92% των ασθενών στην ομάδα θεραπείας με σταβουδίνη ή ζιδοβουδίνη είχαν συγκεντρώσεις RNA HIV-1 < 400 αντίγραφα/ml. Η διαφορά στο ποσοστό των ασθενών που διατήρησαν < 400 αντίγραφα/ml την Εβδομάδα 48 επηρεάστηκε κυρίως από τον υψηλότερο αριθμό διακοπών της θεραπείας στην ομάδα του tenofovir disoproxil. Μετά τον αποκλεισμό των ελλειπών δεδομένων, 91% των ασθενών στην ομάδα θεραπείας με tenofovir disoproxil και 94% των ασθενών στην ομάδα θεραπείας με σταβουδίνη ή ζιδοβουδίνη είχαν συγκεντρώσεις RNA HIV-1 < 400 αντίγραφα/ml την Εβδομάδα 48.

Στους παιδιατρικούς ασθενείς αναφέρθηκαν μειώσεις στην ΟΠ. Στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με tenofovir disoproxil ή σταβουδίνη ή ζιδοβουδίνη, η μέση βαθμολογία Z ΟΠ για την οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης ήταν -1,034 και -0,498, και η μέση βαθμολογία Z ΟΠ για ολόκληρο το σώμα ήταν -0,471 και -0,386, αντίστοιχα, κατά την έναρξη. Οι μέσες μεταβολές την Εβδομάδα 48 (τέλος της τυχαιοποιημένης φάσης) ήταν 0,032 και 0,087 στη βαθμολογία Z ΟΠ για την οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης και -0,184 και -0,027 βαθμολογία Z ΟΠ για ολόκληρο το σώμα στις ομάδες του tenofovir disoproxil και της σταβουδίνης ή ζιδοβουδίνης, αντίστοιχα. Το μέσο ποσοστό αύξησης της οστικής μάζας στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης την Εβδομάδα 48 ήταν παρόμοιο μεταξύ της ομάδας θεραπείας με tenofovir disoproxil και της ομάδας θεραπείας με σταβουδίνη ή ζιδοβουδίνη. Η αύξηση της οστικής μάζας σε ολόκληρο το σώμα ήταν μικρότερη στην ομάδα θεραπείας με tenofovir disoproxil σε σύγκριση με την ομάδα θεραπείας με σταβουδίνη ή ζιδοβουδίνη. Σημαντική (> 4%) απώλεια ΟΠ στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης την Εβδομάδα 48 εμφάνισε ένας ασθενής που έλαβε tenofovir disoproxil και κανένας από τους ασθενείς που έλαβαν σταβουδίνη ή ζιδοβουδίνη. Οι βαθμολογίες Z ΟΠ μειώθηκαν κατά -0,012 για την οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης και κατά -0,338 για ολόκληρο το σώμα στους 64 ασθενείς που έλαβαν tenofovir disoproxil για 96 εβδομάδες. Οι βαθμολογίες Z ΟΠ δεν προσαρμόστηκαν για ύψος και βάρος.

Στη μελέτη GS-US-104-0352, 8 από τους 89 παιδιατρικούς ασθενείς (9,0%) που εκτέθηκαν στο tenofovir disoproxil διέκοψαν το φάρμακο της μελέτης λόγω νεφρικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Πέντε ασθενείς (5,6%) είχαν εργαστηριακά ευρήματα που ήταν κλινικά συμβατά με κεντρική νεφρική

σωληναριοπάθεια, 4 εκ των οποίων διέκοψαν τη θεραπεία με το tenofovir disoproxil (διάμεση έκθεση στο tenofovir disoproxil 331 εβδομάδες).

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Stribild σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

### Απορρόφηση

Μετά την από του στόματος χορήγηση του Stribild μαζί με την τροφή σε άτομα με HIV-1 λοίμωξη, ανώτατες συγκεντρώσεις στο πλάσμα παρατηρήθηκαν 4 ώρες μετά τη δόση για το elvitegravir, 3 ώρες μετά τη δόση για το cobicistat, 3 ώρες μετά τη δόση για την emtricitabine και 2 ώρες για το tenofovir μετά την ταχεία μετατροπή του tenofovir disoproxil. Η σταθεροποιημένη κατάσταση μέση  $C_{max}$ ,  $AUC_{tau}$  και  $C_{trough}$  (μέση  $\pm$  SD) μετά από πολλαπλές δόσεις του Stribild σε άτομα με HIV-1 λοίμωξη, αντίστοιχα, ήταν  $1,7 \pm 0,39$   $\mu\text{g/ml}$ ,  $23 \pm 7,5$   $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  και  $0,45 \pm 0,26$   $\mu\text{g/ml}$  για το elvitegravir, το οποίο παρέχει ανασταλτικό πηλίκιο  $\sim 10$  (λόγος  $C_{trough}$ : προσαρμοσμένη για δέσμευση πρωτεΐνης  $IC_{95}$  για μη μεταλλαγμένου τύπου ιό HIV-1). Η αντίστοιχη σταθεροποιημένη κατάσταση μέση  $C_{max}$ ,  $AUC_{tau}$  και  $C_{trough}$  (μέση  $\pm$  SD) ήταν  $1,1 \pm 0,40$   $\mu\text{g/ml}$ ,  $8,3 \pm 3,8$   $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  και  $0,05 \pm 0,13$   $\mu\text{g/ml}$  για το cobicistat,  $1,9 \pm 0,5$   $\mu\text{g/ml}$ ,  $13 \pm 4,5$   $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  και  $0,14 \pm 0,25$   $\mu\text{g/ml}$  για την emtricitabine και  $0,45 \pm 0,16$   $\mu\text{g/ml}$ ,  $4,4 \pm 2,2$   $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  και  $0,1 \pm 0,08$   $\mu\text{g/ml}$  για το tenofovir.

Σε σχέση με τις συνθήκες νηστείας, η χορήγηση του Stribild με ένα ελαφρύ γεύμα ( $\sim 373$  kcal, 20% λιπαρά) ή ένα γεύμα με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά ( $\sim 800$  kcal, 50% λιπαρά) οδήγησε σε αυξημένες εκθέσεις του elvitegravir και tenofovir. Για το elvitegravir, οι τιμές  $C_{max}$  και AUC αυξήθηκαν κατά 22% και 36% με ένα ελαφρύ γεύμα, ενώ αυξήθηκαν κατά 56% και 91% με ένα γεύμα με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά, αντίστοιχα. Οι τιμές  $C_{max}$  και AUC του tenofovir αυξήθηκαν κατά 20% και 25% αντίστοιχα με ένα ελαφρύ γεύμα, ενώ η  $C_{max}$  δεν επηρεάστηκε και η AUC αυξήθηκε κατά 25% με ένα γεύμα με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά. Οι εκθέσεις του cobicistat δεν επηρεάστηκαν από ένα ελαφρύ γεύμα και, αν και παρατηρήθηκε μέτρια μείωση κατά 24% και 18% στην  $C_{max}$  και AUC αντίστοιχα με ένα γεύμα με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά, δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά στη φαρμακοενισχυτική του επίδραση στο elvitegravir. Οι εκθέσεις της emtricitabine δεν επηρεάστηκαν με ένα ελαφρύ γεύμα ή ένα γεύμα με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά.

### Κατανομή

Το elvitegravir συνδέεται κατά 98-99% στις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος και η σύνδεση είναι ανεξάρτητη από τη συγκέντρωση του φαρμάκου στο εύρος από 1 ng/ml έως 1.600 ng/ml. Ο λόγος της μέσης συγκέντρωσης πλάσματος προς τη συγκέντρωση φαρμάκου στο αίμα ήταν 1,37. Το cobicistat συνδέεται κατά 97-98% στις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος και ο λόγος της μέσης συγκέντρωσης πλάσματος προς τη συγκέντρωση φαρμάκου στο αίμα ήταν 2.

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, ο όγκος κατανομής της emtricitabine και του tenofovir υπολογίστηκε περίπου στα 1.400 ml/kg και 800 ml/kg, αντίστοιχα. Μετά την από του στόματος χορήγηση emtricitabine ή tenofovir disoproxil, η emtricitabine και το tenofovir κατανέμονται ευρέως σε όλο το σώμα. Η *in vitro* σύνδεση της emtricitabine με τις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος ήταν  $< 4\%$  και η ανεξάρτητη από τη συγκέντρωση άνω του εύρους 0,02-200  $\mu\text{g/ml}$ . Στην ανώτατη συγκέντρωση στο πλάσμα, ο λόγος της μέσης συγκέντρωσης στο πλάσμα προς τη συγκέντρωση φαρμάκου στο αίμα ήταν  $\sim 1,0$  και ο λόγος της μέσης συγκέντρωσης στο σπέρμα προς τη συγκέντρωση φαρμάκου στο πλάσμα ήταν  $\sim 4,0$ . Η *in vitro* σύνδεση του tenofovir με τις πρωτεΐνες του πλάσματος ή του ορού ήταν  $< 0,7$  και 7,2%, αντιστοίχως, σε εύρος συγκεντρώσεων του tenofovir από 0,01 έως 25  $\mu\text{g/ml}$ .

## Βιομετασχηματισμός

Το elvitegravir υποβάλλεται σε οξειδωτικό μεταβολισμό από το CYP3A (κύρια οδός) και γλυκουρονιδίωση από τα ένζυμα UGT1A1/3 (δευτερεύουσα οδός). Μετά τη χορήγηση ενισχυμένου [<sup>14</sup>C]elvitegravir, το elvitegravir ήταν το κυρίαρχο είδος στο πλάσμα, αντιπροσωπεύοντας το ~94% της κυκλοφορούσας ραδιενέργειας. Μεταβολίτες αρωματικής και αλειφατικής υδροξυλίωσης ή γλυκουρονιδίωσης είναι παρόντες σε πολύ χαμηλά επίπεδα, εμφανίζουν σημαντικά χαμηλότερη αντι-HIV δραστηριότητα και δεν συνεισφέρουν στη συνολική αντιική δραστηριότητα του elvitegravir.

Το cobicistat μεταβολίζεται μέσω μεσολαβούμενης από το CYP3A ή/και CYP2D6-οξείδωσης και δεν υποβάλλεται σε γλυκουρονιδίωση. Μετά τη χορήγηση [<sup>14</sup>C]cobicistat, 99% της κυκλοφορούσας ραδιενέργειας στο πλάσμα ήταν αμετάβλητο cobicistat.

*In vitro* μελέτες υποδεικνύουν ότι η emtricitabine δεν είναι αναστολέας των ανθρώπινων ενζύμων CYP450. Μετά τη χορήγηση [<sup>14</sup>C]emtricitabine, πλήρης ανάκτηση της δόσης της emtricitabine επετεύχθη στα ούρα (~ 86%) και στα κόπρανα (~ 14%). Το 13% της δόσης ανακτήθηκε στα ούρα ως τρεις θεωρούμενοι μεταβολίτες. Ο βιομετασχηματισμός της emtricitabine περιλαμβάνει την οξείδωση του δακτυλίου των θειολών και το σχηματισμό των 3'-sulfoxide διαστερεομερών (~ 9% της δόσης) και τη σύζευξη με γλυκουρονικό οξύ για να σχηματίσει το 2'-O-γλυκουρονίδιο (~ 4% της δόσης). Δεν αναγνωρίστηκαν άλλοι μεταβολίτες.

Σε μελέτες *in vitro* διαπιστώθηκε ότι ούτε το tenofovir disoproxil ούτε το tenofovir αποτελούν υπόστρωμα των ενζύμων CYP450. Επιπλέον, σε συγκεντρώσεις σημαντικά υψηλότερες (περίπου 300 φορές) από εκείνες που παρατηρούνται *in vivo*, το tenofovir δεν ανέστειλε τον *in vitro* μεταβολισμό του φαρμάκου μεσολαβούμενο από οποιαδήποτε από τις μείζονες ισομορφές του ανθρώπινου CYP450 που εμπλέκονται στο βιοσχηματισμό του φαρμάκου (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1 ή CYP1A1/2). Το tenofovir disoproxil δεν είχε καμία επίδραση σε οποιαδήποτε από τις ανθρώπινες ισομορφές του CYP450, εκτός από την CYP1A1/2, όπου παρατηρήθηκε μια μικρή (6%) αλλά στατιστικά σημαντική μείωση στο μεταβολισμό ενός υποστρώματος του CYP1A1/2.

## Αποβολή

Μετά την από του στόματος χορήγηση [<sup>14</sup>C]elvitegravir/ritonavir, 94,8% της δόσης ανακτήθηκε στα κόπρανα, το οποίο συνάδει με την ηπατοχολική αποβολή του elvitegravir, ενώ 6,7% της χορηγούμενης δόσης ανακτήθηκε στα ούρα. Η διάμεση τελική ημίσεια ζωής του elvitegravir στο πλάσμα μετά τη χορήγηση του Stribild είναι περίπου 12,9 ώρες.

Μετά την από του στόματος χορήγηση [<sup>14</sup>C]cobicistat, 86% και 8,2% της δόσης ανακτήθηκε στα κόπρανα και στα ούρα, αντίστοιχα. Η διάμεση τελική ημίσεια ζωής του cobicistat στο πλάσμα μετά τη χορήγηση του Stribild είναι περίπου 3,5 ώρες και οι συσχετιζόμενες εκθέσεις του cobicistat παρέχουν C<sub>trough</sub> του elvitegravir περίπου 10 φορές πάνω από την προσαρμοσμένη για δέσμευση πρωτεΐνης IC<sub>95</sub> για μη μεταλλαγμένου τύπου ιό HIV-1.

Η emtricitabine απεκκρίνεται πρωταρχικά μέσω των νεφρών με πλήρη ανάκτηση της δόσης από τα ούρα (περίπου το 86%) και στα κόπρανα (περίπου το 14%). Το 13% της δόσης της emtricitabine ανακτήθηκε στα ούρα με τη μορφή τριών μεταβολιτών. Ο μέσος όρος της συστηματικής κάθαρσης της emtricitabine ήταν 307 ml/min. Μετά την από του στόματος χορήγηση, ο χρόνος ημίσειας ζωής για την αποβολή της emtricitabine ήταν περίπου 10 ώρες.

Το tenofovir απεκκρίνεται κυρίως μέσω των νεφρών μέσω διήθησης και ενός ενεργού συστήματος σωληναριακής μεταφοράς (μεταφορέας ανθρώπινων οργανικών ανιόντων [hOAT1]) με περίπου 70-80% της δόσης να απεκκρίνεται αμετάβλητη στα ούρα μετά από ενδοφλέβια χορήγηση. Ο μέσος όρος της φαινόμενης κάθαρσης του tenofovir ήταν περίπου 307 ml/min. Η νεφρική κάθαρση έχει υπολογισθεί περίπου στα 210 ml/min, που είναι πέραν του ρυθμού πειραματικής διήθησης. Αυτό υποδεικνύει ότι η ενεργός σωληναριακή απέκκριση συνιστά σημαντικό μέρος της απέκκρισης του

tenofovir. Μετά την από του στόματος χορήγηση, ο χρόνος ημίσειας ζωής για την αποβολή του tenofovir ήταν περίπου 12 έως 18 ώρες.

### Ηλικιωμένοι

Η φαρμακοκινητική των elvitegravir, cobicistat, emtricitabine και tenofovir δεν έχει αξιολογηθεί στους ηλικιωμένους (πάνω από 65 ετών).

### Φύλο

Δεν έχει εντοπισθεί κλινικά σημαντική διαφοροποίηση στην φαρμακοκινητική όσον αφορά το φύλο για το ενισχυμένο με cobicistat elvitegravir, την emtricitabine και το tenofovir disoproxil.

### Εθνικότητα

Δεν έχει εντοπισθεί κλινικά σημαντική διαφοροποίηση στην φαρμακοκινητική όσον αφορά την εθνικότητα για το ενισχυμένο με cobicistat elvitegravir, την emtricitabine και το tenofovir disoproxil.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Οι εκθέσεις στο elvitegravir και το tenofovir σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 12 έως < 18 ετών που έλαβαν Stribild στη μελέτη GS-US-236 0112 αυξήθηκαν κατά 30% και 37% αντίστοιχα, κατά τη σύγκριση με ιστορικούς ενήλικους μάρτυρες. Οι εκθέσεις στο tenofovir ήταν στο εύρος εκείνων που παρατηρήθηκαν σε θεραπευτικά σχήματα ενισχυμένου με αναστολέα πρωτεάσης που περιείχε tenofovir disoproxil. Οι εκθέσεις στο cobicistat και το emtricitabine σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 12 έως <18 ετών ήταν παρόμοιες με τις εκθέσεις που επετεύχθησαν στους ενήλικες.

Η φαρμακοκινητική του elvitegravir ή του cobicistat σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας < 12 ετών δεν έχει πλήρως τεκμηριωθεί.

### Νεφρική δυσλειτουργία

Μια φαρμακοκινητική μελέτη του ενισχυμένου με cobicistat elvitegravir διενεργήθηκε σε άτομα χωρίς HIV-1 λοίμωξη με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης κάτω από 30 ml/min). Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική του elvitegravir ή του cobicistat μεταξύ ατόμων με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία και υγιών ατόμων. Δεν είναι απαραίτητη αναπροσαρμογή της δόσης του elvitegravir ή του cobicistat για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Η φαρμακοκινητική της emtricitabine και του tenofovir είναι τροποποιημένη σε άτομα με νεφρική δυσλειτουργία. Σε άτομα με κάθαρση κρεατινίνης κάτω από 50 ml/min ή με νεφρική νόσο τελικού σταδίου που απαιτεί αιμοκάθαρση, η  $C_{max}$  και η AUC της emtricitabine και του tenofovir αυξήθηκαν (βλ. παράγραφο 4.4).

### Ηπατική δυσλειτουργία

Τόσο το elvitegravir όσο και το cobicistat μεταβολίζονται κυρίως και αποβάλλονται από το ήπαρ. Μια φαρμακοκινητική μελέτη του ενισχυμένου με cobicistat elvitegravir διενεργήθηκε σε άτομα χωρίς HIV-1 λοίμωξη με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική του elvitegravir ή του cobicistat μεταξύ ατόμων με μέτρια δυσλειτουργία και υγιών ατόμων. Δεν είναι απαραίτητη αναπροσαρμογή της δόσης του elvitegravir ή του cobicistat για ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Η επίδραση της σοβαρής ηπατικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική του elvitegravir ή του cobicistat δεν έχει μελετηθεί. Η φαρμακοκινητική της emtricitabine δεν έχει μελετηθεί σε άτομα με ηπατική δυσλειτουργία. Εντούτοις, η emtricitabine δεν μεταβολίζεται σημαντικά από τα ηπατικά ένζυμα, συνεπώς οι επιπτώσεις της ηπατικής δυσλειτουργίας θα πρέπει να είναι περιορισμένες. Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές μεταβολές στη φαρμακοκινητική του tenofovir σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Συνεπώς, δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του tenofovir disoproxil σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

## Συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας Β ή/και ηπατίτιδας C

Η φαρμακοκινητική της emtricitabine και του tenofovir disoproxil δεν έχει πλήρως αξιολογηθεί σε ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας Β ή/και C. Περιορισμένα δεδομένα από μια πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση (n = 24) υπέδειξαν ότι η συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας Β ή/και C δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση του ενισχυμένου elvitegravir.

## Κύηση και περίοδος μετά τον τοκετό

Τα αποτελέσματα που αναφέρθηκαν σε μια προοπτική μελέτη (IMPAACT P1026s) έδειξαν ότι η θεραπεία με σχήματα που περιέχουν cobicistat και elvitegravir κατά τη διάρκεια της κύησης οδηγεί σε χαμηλότερες εκθέσεις στο elvitegravir και στο cobicistat (Πίνακας 5).

**Πίνακας 5: Μεταβολές φαρμακοκινητικών παραμέτρων του elvitegravir και του cobicistat στη μελέτη IMPAACT P1026s σε γυναίκες που έλαβαν σχήματα τα οποία περιείχαν cobicistat και elvitegravir κατά τη διάρκεια του δεύτερου και του τρίτου τριμήνου της κύησης σε σύγκριση με ζευγοποιημένα δεδομένα από την περίοδο μετά τον τοκετό**

| Σύγκριση με<br>ζευγοποιημένα δεδομένα<br>από την περίοδο μετά τον<br>τοκετό, n | Μέση μεταβολή (%)<br>φαρμακοκινητικών παραμέτρων του<br>elvitegravir <sup>a</sup> |                    |                    | Μέση μεταβολή (%)<br>φαρμακοκινητικών παραμέτρων του<br>cobicistat <sup>a</sup> |                    |                    |
|--------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------|
|                                                                                | AUC <sub>24</sub>                                                                 | C <sub>max</sub>   | C <sub>24</sub>    | AUC <sub>24</sub>                                                               | C <sub>max</sub>   | C <sub>24</sub>    |
| <b>2T/PP, n = 14</b>                                                           | ↓ 24% <sup>β</sup>                                                                | ↓ 8% <sup>β</sup>  | ↓ 81% <sup>β</sup> | ↓ 44% <sup>β</sup>                                                              | ↓ 28% <sup>β</sup> | ↓ 60% <sup>β</sup> |
| <b>3T/PP, n = 24</b>                                                           | ↓ 44% <sup>β</sup>                                                                | ↓ 28% <sup>β</sup> | ↓ 89% <sup>β</sup> | ↓ 59% <sup>β</sup>                                                              | ↓ 38% <sup>β</sup> | ↓ 76% <sup>β</sup> |

2T = δεύτερο τρίμηνο, 3T = τρίτο τρίμηνο, PP = μετά τον τοκετό

α = συγκρίσεις ζευγοποιημένων δεδομένων

β = P<0,10 σε σύγκριση με την περίοδο μετά τον τοκετό

## **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Το elvitegravir ήταν αρνητικό σε μια *in vitro* βακτηριακή δοκιμασία μεταλλαξιογένεσης (δοκιμασία κατά Ames) και αρνητικό σε μια *in vivo* δοκιμή μικροπυρήνα σε αρουραίους σε δόσεις έως και 2.000 mg/kg. Σε μια *in vitro* δοκιμή χρωμοσωμικών εκτροπών, το elvitegravir ήταν αρνητικό με μεταβολική ενεργοποίηση. Ωστόσο, παρατηρήθηκε μια αμφίβολη ανταπόκριση χωρίς ενεργοποίηση.

Το cobicistat δεν ήταν μεταλλαξιογόνο ή μιτογόνο σε συμβατικές δοκιμασίες γονοτοξικότητας. Μελέτες *ex vivo* σε κουνέλια και μελέτες *in vivo* σε σκύλους υποδεικνύουν ότι το cobicistat έχει χαμηλό δυναμικό για επιμήκυνση του QT και μπορεί να παρατείνει ελαφρά το διάστημα PR και να μειώσει την αριστερή κοιλιακή λειτουργία σε συγκεντρώσεις τουλάχιστον 11 φορές υψηλότερες από την ανθρώπινη έκθεση στη συνιστώμενη ημερήσια δόση των 150 mg. Σε μια κλινική μελέτη σε ανθρώπους με 35 υγιή άτομα, τα υπερηχοκαρδιογραφήματα που διενεργήθηκαν κατά την έναρξη και μετά τη λήψη 150 mg cobicistat μία φορά την ημέρα για τουλάχιστον 15 ημέρες δεν έδειξαν κλινικά σημαντική μεταβολή στην αριστερή κοιλιακή λειτουργία.

Μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα σε αρουραίους και κουνέλια με το cobicistat δεν κατέδειξαν καμία επίδραση στις παραμέτρους του ζευγαρώματος, της γονιμότητας, της κύησης ή στις εμβρυϊκές παραμέτρους. Ωστόσο, αυξημένη απώλεια μετά την εμφύτευση και μειωμένα βάρη εμβρύων παρατηρήθηκαν στους αρουραίους, συσχετιζόμενα με σημαντικές μειώσεις στα σωματικά βάρη των μητέρων στα 125 mg/kg/ημέρα.

Μακροχρόνιες μελέτες καρκινογένεσης για από του στόματος λήψη με το elvitegravir και το cobicistat δεν έδειξαν καρκινογόνο δυναμικό σε ποντικούς και αρουραίους.

Τα μη κλινικά δεδομένα σχετικά με την emtricitabine δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης και τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και ανάπτυξη.

Τα μη κλινικά δεδομένα σχετικά με το tenofovir disoproxil δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης και τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και ανάπτυξη. Τα ευρήματα που παρατηρήθηκαν στις μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε αρουραίους, σε σκύλους και σε πιθήκους σε επίπεδα έκθεσης μεγαλύτερα από ή ίσα με τα κλινικά επίπεδα έκθεσης και με ενδεχόμενη σχέση με την κλινική χρήση, συμπεριλάμβαναν νεφρικές και οστικές μεταβολές και μια ελάττωση στη συγκέντρωση φωσφόρου ορού. Η οστική τοξικότητα διαγνώστηκε ως οστεομαλακία (πίθηκοι) και ελάττωση της οστικής πυκνότητας (αρουραίοι και σκύλοι). Μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα σε αρουραίους και κουνέλια δεν κατέδειξαν καμία επίδραση στις παραμέτρους του ζευγαρώματος, της γονιμότητας, της κύησης ή στις εμβρυϊκές παραμέτρους. Ωστόσο, το tenofovir disoproxil μείωσε το δείκτη βιωσιμότητας και το βάρος των κουταβιών σε μια περι- και μεταγεννητική μελέτη τοξικότητας σε δόσεις τοξικές για τη μητέρα.

Οι δραστικές ουσίες elvitegravir, cobicistat και tenofovir disoproxil είναι ανθεκτικές στο περιβάλλον.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Πυρήνας δισκίου

Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη (E468)

Υδροξυπροπυλική κυτταρίνη (E463)

Λακτόζη (ως μονοϋδρική)

Στεατικό μαγνήσιο (E572)

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460)

Διοξειδίο του πυριτίου (E551)

Λαυρυλο-θεικό νάτριο

#### Επικάλυψη με υμένιο

Indigo carmine aluminium lake (E132)

Macrogol 3350 (E1521)

Πολυβινυλική αλκοόλη (μερικώς υδρολυμένη) (E1203)

Talc (E553b)

Διοξειδίο του τιτανίου (E171)

Yellow iron oxide (E172)

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία, για να προστατεύεται από την υγρασία. Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Φιάλη από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE), με ειδικό πάμα ασφαλείας για παιδιά φτιαγμένο από πολυπροπυλένιο, που περιέχει 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, με αποξηραντική γέλη πυριτικού οξέος.

Οι παρακάτω συσκευασίες είναι διαθέσιμες: Κουτιά που περιέχουν 1 φιάλη με 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και κουτιά που περιέχουν 90 (3 φιάλες των 30) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

#### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

### **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Ιρλανδία

### **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

### **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 24 Μαΐου 2013  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 19 Απριλίου 2018

### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

{MM/EEEE}

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II**

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## **A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΚΕΙΜΕΝΟ ΚΟΥΤΙΟΥ ΚΑΙ ΕΤΙΚΕΤΑΣ ΦΙΑΛΗΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Stribild 150 mg/150 mg/200 mg/245 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 150 mg elvitegravir, 150 mg cobicistat, 200 mg emtricitabine και 245 mg tenofovir disoproxil (που ισοδυναμεί με 300 mg tenofovir disoproxil fumarate ή 136 mg tenofovir).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει μονοϋδρική λακτόζη, βλέπε φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

30 δισκία.

90 (3 φιάλες των 30) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

90 (3 φιάλες των 30) δισκία.

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία, για να προστατεύεται από την υγρασία. Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Ιρλανδία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/13/830/001 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
EU/1/13/830/002 90 (3 φιάλες των 30) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ****15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Stribild [Εξωτερική συσκευασία μόνο]

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.  
[Εξωτερική συσκευασία μόνο]

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC {αριθμός}  
SN {αριθμός}  
NN {αριθμός}  
[Εξωτερική συσκευασία μόνο]

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

**Stribild 150 mg/150 mg/200 mg/245 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία**  
elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/ tenofovir disoproxil

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Stribild και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Stribild
3. Πώς να πάρετε το Stribild
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Stribild
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### 1. Τι είναι το Stribild και ποια είναι η χρήση του

**Το Stribild περιέχει τέσσερις δραστικές ουσίες:**

- **elvitegravir**, ένα αντιρετροϊκό φάρμακο γνωστό ως αναστολέας της ιντεγκράσης
- **cobicistat**, ένα ενισχυτικό (*φαρμακοκινητικός ενισχυτής*) των δράσεων του elvitegravir
- **emtricitabine**, ένα αντιρετροϊκό φάρμακο γνωστό ως νουκλεοσιδικός αναστολέας της ανάστροφης μεταγραφάσης (NRTI)
- **tenofovir disoproxil**, ένα αντιρετροϊκό φάρμακο γνωστό ως νουκλεοτιδικός αναστολέας της ανάστροφης μεταγραφάσης (NtRTI)

Το Stribild είναι αγωγή ενός δισκίου για τη θεραπεία της λοίμωξης από τον ιό ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV) σε ενήλικες.

Το Stribild χρησιμοποιείται επίσης για τη θεραπεία εφήβων ηλικίας 12 έως κάτω των 18 ετών με HIV-1 λοίμωξη, βάρους τουλάχιστον 35 kg και οι οποίοι έχουν ήδη λάβει θεραπεία με άλλα φάρμακα κατά του HIV που προκάλεσαν ανεπιθύμητες ενέργειες.

**Το Stribild μειώνει την ποσότητα του HIV στο σώμα σας. Αυτό θα βελτιώσει το ανοσοποιητικό σας σύστημα και θα μειώσει τον κίνδυνο ανάπτυξης παθήσεων που συνδέονται με την HIV λοίμωξη.**

### 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Stribild

**Μην πάρετε το Stribild**

- Σε περίπτωση αλλεργίας στο elvitegravir, στο cobicistat, στην emtricitabine, στο tenofovir, στο tenofovir disoproxil ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6 αυτού του φύλλου οδηγιών χρήσης).

- Εάν διακόψατε τη θεραπεία με οποιοδήποτε φάρμακο που περιείχε **tenofovir disoproxil** ακολουθώντας τη συμβουλή του γιατρού σας μετά από πρόβλημα με τη λειτουργία των νεφρών σας.
- **Εάν παίρνετε ένα από αυτά τα φάρμακα:**
  - **αλφουζοσίνη** (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του διογκωμένου αδένου του προστάτη)
  - **αμιοδαρόνη, κινιδίνη** (χρησιμοποιείται για τη διόρθωση ακανόνιστων καρδιακών παλμών)
  - **δαβιγατράνη** (χρησιμοποιείται για την πρόληψη και τη θεραπεία των θρόμβων αίματος)
  - **καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη** (χρησιμοποιείται για την πρόληψη επιληπτικών κρίσεων)
  - **ριφαμπικίνη** (χρησιμοποιείται για την πρόληψη και θεραπεία της φυματίωσης και άλλων λοιμώξεων)
  - **διυδροεργοταμίνη, εργοταμίνη, εργομετρίνη** (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ημικρανίας)
  - **σισαπρίδη** (χρησιμοποιείται για την ανακούφιση ορισμένων στομαχικών προβλημάτων)
  - **St. John's wort (*Hypericum perforatum* / υπερίκο / βαλσαμόχορτο, ένα βότανο που χρησιμοποιείται για την καταπολέμηση της κατάθλιψης και του άγχους)** ή προϊόντα που το περιέχουν.
  - **λοβαστατίνη, σιμβαστατίνη** (χρησιμοποιείται για τη μείωση της χοληστερίνης του αίματος)
  - **πιμοζίδη, λουρασιδόνη** (χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση μη φυσιολογικών σκέψεων ή συναισθημάτων)
  - **σιλδεναφίλη** (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης – μια πνευμονική πάθηση που καθιστά δύσκολη την αναπνοή)
  - χορηγούμενη από του στόματος **μιδαζολάμη, τριαζολάμη** (χρησιμοποιείται για να σας βοηθήσει να κοιμηθείτε ή/και για την αντιμετώπιση του άγχους)

→ Εάν οποιοδήποτε από τα παραπάνω ισχύει για την περίπτωσή σας, δεν πρέπει να πάρετε το Stribild και πρέπει να ενημερώσετε αμέσως τον γιατρό σας.

### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Πρέπει να βρίσκεστε υπό τη φροντίδα του γιατρού σας για όσο χρονικό διάστημα παίρνετε το Stribild.

**Το φάρμακο αυτό δεν θεραπεύει την HIV λοίμωξη.** Ενώ λαμβάνετε το Stribild, μπορεί να αναπτύσσετε ακόμη λοιμώξεις ή άλλες ασθένειες που συσχετίζονται με την HIV λοίμωξη.

### Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν πάρετε το Stribild:

- **Αν έχετε πρόβλημα με τους νεφρούς σας** ή είχατε στο παρελθόν πρόβλημα με τους νεφρούς σας ή αν οι εξετάσεις σας έδειξαν ότι έχετε πρόβλημα με τους νεφρούς σας. Ο γιατρός σας θα εξετάσει προσεκτικά εάν θα σας χορηγήσει θεραπεία με το Stribild.

Το Stribild ενδέχεται να επηρεάσει τους νεφρούς σας. Πριν από την έναρξη της αγωγής, ο γιατρός σας θα σας ζητήσει ορισμένες εξετάσεις αίματος για να αξιολογήσει τη σωστή λειτουργία των νεφρών σας. Ο γιατρός σας επίσης θα σας ζητήσει να κάνετε εξετάσεις αίματος καθ' όλη τη διάρκεια της αγωγής, προκειμένου να παρακολουθεί τη λειτουργία των νεφρών σας.

Το Stribild δεν χορηγείται συνήθως, όταν ήδη λαμβάνετε φάρμακα που ενδέχεται να βλάψουν τους νεφρούς σας (βλ. Άλλα φάρμακα και Stribild). Αν παρ' όλα αυτά η χορήγησή του κριθεί απαραίτητη, ο γιατρός σας θα παρακολουθεί τη νεφρική σας λειτουργία πιο συχνά.

- **Αν υποφέρετε από οστεοπόρωση**, έχετε ιστορικό καταγμάτων των οστών ή έχετε προβλήματα με τα οστά σας.

**Προβλήματα οστών** (που εκδηλώνονται ως επίμονος ή επιδεινούμενος πόνος στα οστά και καταλήγουν μερικές φορές σε κατάγματα) μπορεί επίσης να εμφανιστούν εξαιτίας της βλάβης στα κύτταρα των νεφρικών σωληναρίων (βλ. παράγραφο 4, *Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες*). Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε πόνο στα οστά ή κατάγματα.

Το tenofovir disoproxil μπορεί επίσης να προκαλέσει απώλεια οστικής πυκνότητας.

Συνολικά, οι επιδράσεις του tenofovir disoproxil στη μακροπρόθεσμη υγεία των οστών και τον μελλοντικό κίνδυνο καταγμάτων σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς δεν είναι βέβαιες.

- **Αν έχετε πρόβλημα με το ήπαρ σας ή αν έχετε ιστορικό ηπατικής νόσου, συμπεριλαμβανομένης της ηπατίτιδας.** Ασθενείς με ηπατική νόσο συμπεριλαμβανομένης της χρόνιας ηπατίτιδας B ή C, οι οποίοι λαμβάνουν αντιρετροϊκή αγωγή, εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών και δυνητικά θανατηφόρων ηπατικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Αν έχετε λοίμωξη από ηπατίτιδα B, ο γιατρός σας θα κρίνει με προσοχή σχετικά με το ποιο είναι το καλύτερο θεραπευτικό σχήμα για σας.

Αν έχετε λοίμωξη από ηπατίτιδα B, τα ηπατικά προβλήματα μπορεί να επιδεινωθούν αφού σταματήσετε να παίρνετε το Stribild. Είναι σημαντικό να μη σταματήσετε να παίρνετε το Stribild χωρίς να μιλήσετε στον γιατρό σας: βλ. παράγραφο 3, Μην σταματήσετε να παίρνετε το Stribild.

- **Αν είστε άνω των 65 ετών.** Το Stribild δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς άνω των 65 ετών. Αν είστε άνω των 65 ετών και σας δοθεί συνταγή με Stribild, ο γιατρός σας θα πρέπει να σας παρακολουθεί προσεκτικά.

→ **Εάν οποιοδήποτε από τα παραπάνω ισχύει για την περίπτωσή σας, συζητήστε με τον γιατρό σας προτού πάρετε το Stribild.**

### **Ενώσω παίρνετε το Stribild**

Αφού ξεκινήσετε να παίρνετε το Stribild, να προσέχετε για:

- οποιαδήποτε **σημεία φλεγμονής ή λοίμωξης**
- **προβλήματα στα οστά**

→ **Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από αυτά τα συμπτώματα, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.**

### **Παιδιά και έφηβοι**

**Μην δώσετε αυτό το φάρμακο σε παιδιά** ηλικίας κάτω των 12 ετών. Η χρήση του Stribild σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών και βάρους κάτω των 35 kg δεν έχει μελετηθεί.

### **Άλλα φάρμακα και Stribild**

**Υπάρχουν ορισμένα φάρμακα που δεν πρέπει ποτέ να λαμβάνονται μαζί με το Stribild.**

Τα φάρμακα αυτά αναφέρονται παραπάνω, στην παράγραφο με τίτλο «Μην πάρετε το Stribild - Εάν παίρνετε ένα από αυτά τα φάρμακα».

**Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πρόσφατα πάρει άλλα φάρμακα.** Το Stribild μπορεί να αλληλεπιδράσει με άλλα φάρμακα. Ως αποτέλεσμα, οι ποσότητες του Stribild ή άλλων φαρμάκων στο αίμα σας μπορεί να επηρεαστούν. Αυτό μπορεί να κάνει τα φάρμακα να σταματήσουν να λειτουργούν σωστά ή μπορεί να επιδεινώσει οποιεσδήποτε ανεπιθύμητες ενέργειες. Σε ορισμένες περιπτώσεις, ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να αναπροσαρμόσει τη δόση σας ή να ελέγξει τα επίπεδα στο αίμα σας.

**Είναι ιδιαιτέρως σημαντικό να ενημερώσετε τον γιατρό σας** εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα:

- **οποιαδήποτε άλλα φάρμακα που περιέχουν:**
  - **tenofovir disoproxil**
  - **tenofovir alafenamide**
  - **λαμιβουδίνη**
  - **adefovir dipivoxil**
- **φάρμακα που μπορεί να προκαλέσουν βλάβη στους νεφρούς σας**, στα παραδείγματα περιλαμβάνονται:
  - οι αμινογλυκοσίδες (όπως στρεπτομυκίνη, νεομυκίνη και γενταμικίνη), η βανκομυκίνη (για βακτηριακές λοιμώξεις)
  - η φοσκαρνέτη, η γκανσυκλοβίρη, το cidofovir (για ιογενείς λοιμώξεις)
  - η αμφοτερικίνη Β, η πενταμιδίνη (για μυκητιασικές λοιμώξεις)
  - η ιντερλευκίνη-2, που ονομάζεται επίσης και αλδεσλευκίνη (για τη θεραπεία του καρκίνου)
  - μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ, για την ανακούφιση πόνων των οστών ή μυϊκών πόνων)

**Είναι επίσης σημαντικό να ενημερώσετε τον γιατρό σας** εάν παίρνετε οποιονδήποτε από τους ακόλουθους τύπους φαρμάκων:

- **αντιμυκητιασικά**, χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων, όπως:
  - κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη, φλουκοναζόλη και ποζαконаζόλη
- **αντιικά**, χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της λοίμωξης από ηπατίτιδα C:
  - ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir και sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir
- **αντιβιοτικά**, χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένης της φυματίωσης, που περιέχουν:
  - ριφαμπουτίνη, κλαριθρομυκίνη ή τελθρομυκίνη
- **αντικαταθλιπτικά**, χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της κατάθλιψης:
  - φάρμακα που περιέχουν τραζοδόνη ή εσιταλοπράμη
- **ηρεμιστικά και υπνωτικά**, χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του άγχους:
  - βουσπιρόνη, χλωραζεπάτη, διαζεπάμη, εσταζολάμη, φλουραζεπάμη και ζολπιδέμη
- **ανοσοκατασταλτικά**, χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο της ανοσολογικής απάντησης του σώματος μετά από μεταμόσχευση, όπως:
  - κυκλοσπορίνη, sirolimus και tacrolimus
- **κορτικοστεροειδή**, στα οποία περιλαμβάνεται:
  - η βηταμεθαζόνη, η βουδεσονίδη, η φλουτικαζόνη, η μομεταζόνη, η πρεδνιζόνη και η τριαμσινολόνη.

Τα εν λόγω φάρμακα χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία αλλεργιών, άσθματος, φλεγμονωδών νόσων του εντέρου, φλεγμονωδών παθήσεων του δέρματος, των ματιών, καθώς και άλλων φλεγμονωδών παθήσεων των αρθρώσεων και των μυών. Αυτά τα φάρμακα γενικά λαμβάνονται από το στόμα, μέσω εισπνοής, ένεσης ή εφαρμογής στο δέρμα ή στο μάτι. Εάν δεν είναι δυνατή η χρήση εναλλακτικών παραγόντων, θα πρέπει να χρησιμοποιηθούν μόνο κατόπιν ιατρικής εκτίμησης και κάτω από τη στενή παρακολούθηση του γιατρού σας για ανεπιθύμητες ενέργειες από τα κορτικοστεροειδή.

- **φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του διαβήτη:**
  - μετφορμίνη
- **αντισυλληπτικό χάπι**, χρησιμοποιείται για την πρόληψη της εγκυμοσύνης
- **φάρμακα για τη στυτική δυσλειτουργία**, χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της ανικανότητας, όπως:
  - σιλденаφίλη, ταδαλαφίλη και βαρδεναφίλη
- **καρδιολογικά φάρμακα**, όπως:
  - διγοξίνη, δισοπυραμίδα, φλεκαϊνίδα, λιδοκαΐνη, μεξιλετίνη, προπαφενόνη, μετοπρολόλη, τιμολόλη, αμλοδιπίνη, διλτιαζέμη, φελοδιπίνη, νικαρδιπίνη, νιφεδιπίνη και βεραπαμίλη

- **φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης:**
    - βοσεντάνη
  - **αντιπηκτικά,** χρησιμοποιούνται για την πρόληψη και τη θεραπεία των θρόμβων αίματος, όπως:
    - βαρφαρίνη, εδοξαβάνη, απιξαβάνη και ριβαροξαβάνη
  - **βρογχοδιασταλτικά,** χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του άσθματος και άλλων προβλημάτων που σχετίζονται με τους πνεύμονες:
    - σαλμετερόλη
  - **φάρμακα για τη μείωση της χοληστερόλης,** όπως:
    - ροσουβαστατίνη, ατορβαστατίνη, πραβαστατίνη, φλουβαστατίνη και πιταβαστατίνη
  - **φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας:**
    - κολχικίνη
  - **αντιαιμοπεταλιακά,** που χρησιμοποιούνται για τη μείωση του κινδύνου ανάπτυξης θρόμβων αίματος, όπως:
    - κλοπιδογρέλη
  - **φάρμακα ή από του στόματος λαμβανόμενα συμπληρώματα που περιέχουν ιχνοστοιχεία (όπως είναι το μαγνήσιο, το αργίλιο, το ασβέστιο, ο σίδηρος, ο ψευδάργυρος),** όπως:
    - συμπληρώματα ιχνοστοιχείων, βιταμίνες (συμπεριλαμβανομένων των πολυβιταμινών), αντιόξινα και υπακτικά
- **Εάν παίρνετε φάρμακα, από του στόματος λαμβανόμενα συμπληρώματα, αντιόξινα ή υπακτικά, τα οποία περιέχουν ιχνοστοιχεία (όπως είναι το μαγνήσιο, το αργίλιο, το ασβέστιο, ο σίδηρος, ο ψευδάργυρος),** πάρτε τα τουλάχιστον 4 ώρες πριν ή τουλάχιστον 4 ώρες μετά το Stribild.

→ **Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε αυτά ή οποιαδήποτε άλλα φάρμακα.** Μη σταματήσετε τη θεραπεία σας χωρίς να επικοινωνήσετε με τον γιατρό σας.

## Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν λάβετε αυτό το φάρμακο.

- **Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως αν μείνετε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί.** Οι έγκυες γυναίκες δεν πρέπει να λαμβάνουν το Stribild. Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, η ποσότητα αυτού του φαρμάκου στο αίμα σας μπορεί να μειωθεί, με πιθανό αποτέλεσμα το φάρμακο να σταματήσει να λειτουργεί σωστά.
- **Χρησιμοποιείτε αποτελεσματική αντισύλληψη** ενόσω παίρνετε το Stribild.
- **Μη θηλάζετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Stribild.** Αυτό απαιτείται διότι ορισμένες από τις δραστικές ουσίες του φαρμάκου αυτού απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα.
- Ο θηλασμός δεν συνιστάται σε γυναίκες που ζούν με τον ιό HIV, καθώς η λοίμωξη από τον ιό HIV μπορεί να μεταδοθεί στο βρέφος μέσω του μητρικού γάλακτος.
- Εάν θηλάζετε ή εάν σκέπτεστε να θηλάσετε, θα πρέπει να **το συζητήσετε με τον γιατρό σας το συντομότερο δυνατόν.**

## Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Stribild μπορεί να προκαλέσει ζάλη, κόπωση ή αϋπνία. Αν παρουσιάσετε τέτοια συμπτώματα κατά τη διάρκεια της αγωγής σας με Stribild, μην οδηγείτε και μη χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανές.

## Το Stribild περιέχει λακτόζη

Αν ο γιατρός σας, σας ενημέρωσε ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

## **Το Stribild περιέχει νάτριο**

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

### **3. Πώς να πάρετε το Stribild**

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

**Συνιστώμενη δόση για ενήλικες και εφήβους ηλικίας 12 έως κάτω των 18 ετών βάρους τουλάχιστον 35 kg:**

- Ένα δισκίο την ημέρα από στόματος, με την τροφή. Μη μασάτε, σπάζετε ή χωρίζετε το δισκίο.

**Πάντοτε να παίρνετε τη δόση που σας συνέστησε ο γιατρός σας.** Έτσι θα εξασφαλίσετε ότι το φάρμακό σας είναι πλήρως αποτελεσματικό και θα μειώσετε την πιθανότητα ανάπτυξης αντοχής στην αγωγή. Μην αλλάξετε τη δοσολογία χωρίς την εντολή του γιατρού σας.

**Εάν παίρνετε φάρμακα, από του στόματος λαμβανόμενα συμπληρώματα, αντιόξινα ή υπακτικά που περιέχουν ιχνοστοιχεία** (όπως μαγνήσιο, αργίλιο, ασβέστιο, σίδηρος, ψευδάργυρος), πάρτε τα τουλάχιστον 4 ώρες πριν ή τουλάχιστον 4 ώρες μετά το Stribild.

#### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Stribild από την κανονική**

Εάν πάρετε κατά λάθος μεγαλύτερη δόση Stribild από τη συνιστώμενη, μπορεί να διατρέχετε αυξημένο κίνδυνο να παρουσιάσετε πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες με αυτό το φάρμακο (βλ. παράγραφο 4, Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες).

Συμβουλευτείτε αμέσως τον γιατρό σας ή το πλησιέστερο τμήμα επειγόντων περιστατικών. Να κρατάτε τη φιάλη με τα δισκία μαζί σας, έτσι ώστε να μπορείτε εύκολα να περιγράψετε τι έχετε πάρει.

#### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Stribild**

Είναι σημαντικό να μην παραλείψετε δόση Stribild.

Εάν παραλείψετε κάποια δόση:

- **και το παρατηρήσετε εντός 18 ωρών** από την ώρα που συνήθως παίρνετε το Stribild, πρέπει να πάρετε το δισκίο όσο το δυνατό γρηγορότερα. Να παίρνετε πάντοτε το δισκίο μαζί με την τροφή. Στη συνέχεια πάρτε την επόμενη προγραμματισμένη δόση όπως συνήθως.
- **και το παρατηρήσετε μετά από 18 ώρες ή περισσότερο** από την ώρα που συνήθως παίρνετε το Stribild, τότε μην πάρετε τη δόση που παραλείψατε. Περιμένετε και πάρτε την επόμενη δόση, μαζί με την τροφή, στη συνηθισμένη της ώρα.

**Αν κάνετε εμετό μέσα σε 1 ώρα από τη λήψη του Stribild,** πάρτε ένα άλλο δισκίο μαζί με την τροφή.

#### **Μην σταματήσετε να παίρνετε το Stribild**

**Μην σταματήσετε να παίρνετε το Stribild χωρίς να ενημερώσετε τον γιατρό σας.** Η διακοπή του Stribild μπορεί να επηρεάσει σοβαρά την ανταπόκρισή σας σε μελλοντική θεραπεία. Εάν το Stribild διακοπεί για οποιονδήποτε λόγο, μιλήστε με τον γιατρό σας πριν αρχίσετε να παίρνετε ξανά τα δισκία Stribild.

**Όταν το απόθεμά σας του Stribild αρχίζει να εξαντλείται**, προμηθευθείτε επιπλέον φάρμακο από τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό είναι πολύ σημαντικό διότι η ποσότητα του ιού μπορεί να αρχίσει να αυξάνεται εάν το φάρμακο διακοπεί ακόμα και για μικρό χρονικό διάστημα. Η νόσος μπορεί τότε να γίνει δυσκολότερο να αντιμετωπιστεί.

**Αν έχετε HIV λοίμωξη και ηπατίτιδα Β**, είναι πολύ σημαντικό να μη διακόψετε τη θεραπεία με το Stribild χωρίς να ενημερώσετε τον γιατρό σας. Ενδέχεται να χρειαστεί να κάνετε εξετάσεις αίματος για αρκετούς μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Σε ασθενείς με προχωρημένη ηπατική νόσο ή κίρρωση, δεν συνιστάται η διακοπή της αγωγής, καθώς ενδέχεται να έχει ως αποτέλεσμα την επιδείνωση της ηπατίτιδάς σας, η οποία μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή.

→ **Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας** αν παρατηρήσετε νέα ή ασυνήθιστα συμπτώματα μετά τη διακοπή της αγωγής, ιδίως συμπτώματα που πιστεύετε ότι σχετίζονται με τη λοίμωξη από ηπατίτιδα Β (όπως κιτρίνισμα του δέρματος ή του λευκού τμήματος των ματιών, σκουρόχρωμα ούρα στο χρώμα του τσαγιού, ανοιχτόχρωμα κόπρανα, απώλεια όρεξης για αρκετές ημέρες ή περισσότερο, αίσθημα αδιαθεσίας ή αδιαθεσία ή πόνος την περιοχή του στομάχου).

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

#### **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας κατά του HIV ενδέχεται να παρουσιαστεί αύξηση του σωματικού βάρους και των επιπέδων των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα. Αυτό συνδέεται εν μέρει με την αποκατάσταση της υγείας και του τρόπου ζωής, ενώ στην περίπτωση των λιπιδίων του αίματος, ορισμένες φορές οφείλεται σε αυτά καθ'αυτά τα φάρμακα κατά του HIV. Ο γιατρός σας θα πραγματοποιήσει εξετάσεις για τις μεταβολές αυτές.

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Κατά τη θεραπεία της HIV λοίμωξης, δεν είναι πάντοτε δυνατό να καθοριστεί εάν ορισμένες από τις ανεπιθύμητες ενέργειες προκαλούνται από το Stribild ή από άλλα φάρμακα που παίρνετε ταυτόχρονα ή από τον ίδιο τον ιό HIV.

#### **Πιθανές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες: ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας**

- **Γαλακτική οξέωση** (περίσσεια γαλακτικού οξέος στο αίμα) είναι μια σπάνια αλλά δυνητικά απειλητική για τη ζωή επίδραση ορισμένων φαρμάκων κατά του HIV. Η γαλακτική οξέωση εμφανίζεται συχνότερα στις γυναίκες – ειδικά εάν είναι υπέρβαρες, καθώς και σε άτομα με ηπατική πάθηση. Τα ακόλουθα μπορεί να αποτελούν σημεία γαλακτικής οξέωσης:
  - βαθιά, ταχεία αναπνοή
  - κόπωση ή υπνηλία
  - αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία), αδιαθεσία (έμετος)
  - στομαχικός πόνος

→ **Εάν νομίζετε ότι μπορεί να έχετε γαλακτική οξέωση, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.**

- **Οποιαδήποτε σημεία φλεγμονής ή λοίμωξης.** Σε ορισμένους ασθενείς με προχωρημένη HIV λοίμωξη (AIDS) και ιστορικό ευκαιριακών λοιμώξεων (λοιμώξεις που εμφανίζονται σε άτομα με αδύναμο ανοσοποιητικό σύστημα), σημεία και συμπτώματα φλεγμονής από προηγούμενες λοιμώξεις μπορεί να εμφανιστούν λίγο μετά την έναρξη της θεραπείας κατά του HIV. Πιστεύεται ότι αυτά τα συμπτώματα οφείλονται σε μια βελτίωση στην ανοσολογική απάντηση του σώματος, η οποία επιτρέπει στο σώμα να καταπολεμήσει λοιμώξεις που μπορεί να ήταν παρούσες χωρίς έκδηλα συμπτώματα. Εκτός από τις ευκαιριακές λοιμώξεις, μπορεί επίσης να εμφανιστούν αυτοάνοσες διαταραχές (μια κατάσταση που συμβαίνει όταν το ανοσοποιητικό σύστημα επιτίθεται σε υγιή σωματικό ιστό) αφού αρχίσετε να παίρνετε φάρμακα για τη θεραπεία της HIV λοίμωξής σας. Αυτοάνοσες διαταραχές μπορεί να συμβούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας. Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε συμπτώματα λοίμωξης ή άλλα συμπτώματα

όπως μυϊκή αδυναμία, αδυναμία που αρχίζει στα άκρα χέρια και πόδια και προχωρεί προς τα πάνω στον κορμό του σώματος, αίσθημα παλμών, μυϊκό τρόμο ή υπερκινητικότητα, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας για να αναζητήσετε την απαραίτητη θεραπεία.

→ **Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε συμπτώματα φλεγμονής ή λοίμωξης, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.**

### **Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες**

(μπορεί να επηρεάσουν τουλάχιστον 1 από τους 10 ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία)

- Διάρροια
- έμετος
- αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία)
- αδυναμία
- κεφαλαλγία, ζάλη
- εξάνθημα

Οι εξετάσεις μπορεί επίσης να δείξουν:

- μειωμένο φώσφορο στο αίμα σας
- αυξημένα επίπεδα κινάσης της κρεατίνης στο αίμα που μπορεί να έχουν ως αποτέλεσμα μυϊκό πόνο και αδυναμία

### **Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες**

(μπορεί να επηρεάσουν 1-10 από τους 100 ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία)

- μειωμένη όρεξη
- δυσκολία στον ύπνο (αϋπνία), μη φυσιολογικά όνειρα
- πόνος, στομαχικός πόνος
- προβλήματα στην πέψη που έχουν ως αποτέλεσμα δυσφορία μετά από τα γεύματα (δυσπεψία)
- αίσθημα τυμπανισμού
- δυσκοιλιότητα, αέρια (μετεωρισμός)
- εξανθήματα (συμπεριλαμβανομένων ερυθρών κηλίδων ή στιγμάτων μερικές φορές με δημιουργία φυσαλίδων και εξοίδηση του δέρματος) που μπορεί να είναι αλλεργικές αντιδράσεις, κνησμός, μεταβολές στο χρώμα του δέρματος συμπεριλαμβανομένης της μελάγχρωσης του δέρματος κατά πλάκες
- άλλες αλλεργικές αντιδράσεις
- κόπωση
- απώλεια οστικής πυκνότητας

Οι εξετάσεις μπορεί επίσης να δείξουν:

- χαμηλά επίπεδα λευκών αιμοσφαιρίων (τα οποία σας καθιστούν πιο επιρρεπείς στις λοιμώξεις)
- αυξημένα επίπεδα σακχάρου, λιπαρών οξέων (τριγλυκεριδίων), χολερυθρίνης στο αίμα σας
- προβλήματα στο πάγκρεας και στο ήπαρ
- αυξημένα επίπεδα κρεατινίνης στο αίμα

### **Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες**

(μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 από τους 100 ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία)

- αυτοκτονικός ιδεασμός και απόπειρα αυτοκτονίας (σε ασθενείς που έχουν παρουσιάσει κατάθλιψη ή προβλήματα ψυχικής υγείας κατά το παρελθόν), κατάθλιψη
- πόνος στη μέση λόγω νεφρικών προβλημάτων, συμπεριλαμβανομένης νεφρικής ανεπάρκειας. Ο γιατρός σας μπορεί να ζητήσει εξετάσεις αίματος για να διαπιστώσει εάν οι νεφροί σας λειτουργούν κανονικά
- βλάβη στα κύτταρα των νεφρικών σωληναρίων
- οίδημα προσώπου, χειλέων, γλώσσας ή λαιμού
- πόνος στην κοιλιά λόγω φλεγμονής του παγκρέατος (παγκρεατίτιδα)
- μυϊκή βλάβη, μυϊκός πόνος ή μυϊκή αδυναμία

Οι εξετάσεις μπορεί επίσης να δείξουν:

- αναιμία (χαμηλά επίπεδα ερυθρών αιμοσφαιρίων στο αίμα)
- μειωμένα επίπεδα καλίου του αίματος
- αλλαγές στα ούρα

### **Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες**

(μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 από τους 1.000 ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία)

- γαλακτική οξέωση (βλ. Πιθανές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες: ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας)
- κιτρίνισμα του δέρματος ή των ματιών, κνησμός ή πόνος στην κοιλιά λόγω φλεγμονής του ήπατος (ηπατίτιδα)
- λιπώδες ήπαρ
- φλεγμονή του νεφρού (νεφρίτιδα)
- συχνοουρία και αίσθημα δίψας (νεφρογενής άποιος διαβήτης)
- μαλάκυνση οστών (που συνοδεύεται από πόνο στα οστά και καταλήγει μερικές φορές σε κατάγματα)

Εξαιτίας της βλάβης στα κύτταρα των νεφρικών σωληναρίων μπορεί να παρουσιαστεί μυϊκή βλάβη, μαλάκυνση των οστών (που συνοδεύεται από πόνο στα οστά και καταλήγει μερικές φορές σε κατάγματα), μυϊκός πόνος, μυϊκή αδυναμία και μειώσεις στο κάλιο ή το φώσφορο του αίματος.

➔ **Εάν οποιαδήποτε από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες γίνεται σοβαρή, ενημερώστε τον γιατρό σας.**

### **Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να παρατηρηθούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας του HIV**

Η συχνότητα των ακόλουθων ανεπιθύμητων ενεργειών είναι μη γνωστή (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

- **Προβλήματα με τα οστά.** Ορισμένοι ασθενείς που παίρνουν συνδυασμένα αντιρετροϊκά φάρμακα όπως το Stribild μπορεί να αναπτύξουν μια πάθηση των οστών που ονομάζεται *οστεονέκρωση* (νέκρωση του οστίτη ιστού που προκαλείται από έλλειψη αιμάτωσης του οστού). Η μακροχρόνια λήψη φαρμάκου αυτού του τύπου, η λήψη κορτικοστεροειδών, η κατανάλωση αλκοόλ, η ύπαρξη πολύ αδύναμου ανοσοποιητικού συστήματος και η παχυσαρκία μπορεί να είναι ορισμένοι από τους πολλούς παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση αυτής της πάθησης. Τα σημεία της οστεονέκρωσης είναι:
  - δυσκαμψία της άρθρωσης
  - ενοχλήσεις και πόνοι (ιδιαίτερα στο ισχίο, στο γόνατο και στον ώμο)
  - δυσκολία στην κίνηση

### **Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες στα παιδιά**

- Τα παιδιά που λαμβάνουν emtricitabine εμφάνισαν πολύ συχνά μεταβολές στο χρώμα του δέρματος, συμπεριλαμβανομένης
  - μελάγχρωσης του δέρματος κατά πλάκες
- Τα παιδιά εμφάνισαν συχνά χαμηλά επίπεδα ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία).
  - αυτό μπορεί να προκαλέσει στο παιδί κόπωση ή δύσπνοια

➔ **Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα, ενημερώστε τον γιατρό σας.**

➔ **Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης.**

### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσετε το Stribild**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στη φιάλη και στο κουτί μετά την {ΛΗΞΗ}. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία, για να προστατεύεται από την υγρασία. Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

### **Τι περιέχει το Stribild**

**Οι δραστικές ουσίες είναι** το elvitegravir, το cobicistat, η emtricitabine και το tenofovir disoproxil. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο Stribild περιέχει 150 mg elvitegravir, 150 mg cobicistat, 200 mg emtricitabine και 245 mg tenofovir disoproxil (που ισοδυναμεί με 300 mg tenofovir disoproxil fumarate ή 136 mg tenofovir).

### **Τα άλλα συστατικά είναι**

#### *Πυρήνας δισκίου:*

Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη (E468), υδροξυπροπυλική κυτταρίνη (E463), μονοϋδρική λακτόζη, στεατικό μαγνήσιο (E572), μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460), διοξείδιο του πυριτίου (E551), λαυρυλο-θειικό νάτριο.

#### *Επικάλυψη με υμένιο:*

Indigo carmine aluminium lake (E132), macrogol 3350 (E1521), πολυβινυλική αλκοόλη (μερικώς υδρολυμένη) (E1203), talc (E553b), διοξείδιο του τιτανίου (E171), yellow iron oxide (E172).

### **Εμφάνιση του Stribild και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Το Stribild είναι επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, πράσινου χρώματος και σχήματος καψακίου που φέρουν στη μία τους πλευρά χαραγμένη την ένδειξη «GSI» και στην άλλη τους πλευρά την ένδειξη «1» μέσα σε τετράγωνο πλαίσιο. Το Stribild παρέχεται σε φιάλες των 30 δισκίων (με αποξηραντική γέλη πυριτικού οξέος που πρέπει να παραμένει μέσα στη φιάλη για να βοηθήσει στην προστασία των δισκίων σας). Η αποξηραντική γέλη πυριτικού οξέος περιέχεται σε ξεχωριστό φακελλίσκο ή δοχείο και δεν πρέπει να καταπίνεται.

Οι παρακάτω συσκευασίες είναι διαθέσιμες: Κουτιά που περιέχουν 1 φιάλη με 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και 90 (3 φιάλες των 30) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

**Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Ιρλανδία

**Παρασκευαστής**

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

**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

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις <{MM/EEEE}>  
<{μήνας EEEE}>**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

#### **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ IV**

#### **ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΟΡΩΝ ΑΔΕΙΑΣ(-ΩΝ) ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

## **Επιστημονικά πορίσματα**

Λαμβάνοντας υπόψη την Έκθεση Αξιολόγησης της PRAC σχετικά με την (τις) PSUR(s) για το cobicistat/elvitegravir/emtricitabine/tenofovir disoproxil, τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC είναι τα εξής:

Ενόψει των διαθέσιμων δεδομένων σχετικά με τη μείωση της οστικής πυκνότητας από κλινικές δοκιμές, τη βιβλιογραφία και αυθόρμητες αναφορές, η PRAC θεωρεί ότι μια αιτιώδης σχέση μεταξύ cobicistat/ elvitegravir/emtricitabine/tenofovir disoproxil και μείωσης της οστικής πυκνότητας αποτελεί τουλάχιστον μια εύλογη πιθανότητα. Η PRAC έκρινε επίσης ότι η τρέχουσα προειδοποίηση/προφύλαξη σχετικά με τις Επιδράσεις στα οστά πρέπει να ενισχυθεί περαιτέρω. Η PRAC συμπέρανε ότι οι πληροφορίες προϊόντος για τα προϊόντα που περιέχουν cobicistat/ elvitegravir/emtricitabine/tenofovir disoproxil πρέπει να τροποποιηθούν αναλόγως. Η CHMP, αφού εξέτασε τη σύσταση της PRAC, συμφώνησε με τα γενικά πορίσματα της PRAC και τους λόγους διατύπωσης της σύστασης.

### **Λόγοι για την τροποποίηση των όρων Άδειας(-ών) Κυκλοφορίας**

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για το cobicistat/ elvitegravir/emtricitabine/tenofovir disoproxil, η CHMP έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) cobicistat/ elvitegravir/emtricitabine/tenofovir disoproxil παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CHMP εισηγείται την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας.