

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Stribild 150 mg/150 mg/200 mg/245 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 150 mg di elvitegravir, 150 mg di cobicistat, 200 mg di emtricitabina e 245 mg di tenofovir disoproxil (equivalente a 300 mg di tenofovir disoproxil fumarato oppure a 136 mg di tenofovir).

Eccipienti con effetti noti

Ogni compressa contiene 10,4 mg di lattosio (come monoidrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Compressa verde a forma di capsula, rivestita con film, di dimensioni di 20 mm x 10 mm, impressa da un lato con "GSI" e dall'altro lato con il numero "1" circondato da una casella quadrata.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Stribild è indicato per il trattamento dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana 1 (HIV-1) negli adulti di età pari o superiore ai 18 anni *naïve* al trattamento con antiretrovirali o infetti da HIV-1 senza mutazioni note associate con la resistenza a uno qualsiasi dei tre agenti antiretrovirali di Stribild (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.1).

Stribild è indicato anche per il trattamento dell'infezione da HIV-1 in adolescenti di età compresa tra 12 e < 18 anni, di peso ≥ 35 kg che sono infetti da HIV-1 senza mutazioni note associate con la resistenza a uno qualsiasi dei tre agenti antiretrovirali di Stribild e che hanno manifestato tossicità che precludono l'uso di altri regimi non contenenti tenofovir disoproxil (TDF) (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia deve essere avviata da un medico con esperienza nel campo dell'infezione da HIV.

Posologia

Adulti e adolescenti di età pari o superiore a 12 anni di almeno 35 kg di peso. Una compressa da assumere una volta al giorno, con del cibo.

Se il paziente dimentica una dose di Stribild entro 18 ore dall'ora abituale di assunzione, deve assumere Stribild al più presto, con il cibo, e proseguire con lo schema di dosaggio abituale. Se il paziente dimentica una dose di Stribild per oltre 18 ore ed è quasi l'ora della dose successiva, non deve assumere la dose dimenticata e proseguire semplicemente con lo schema di dosaggio abituale.

Se il paziente vomita entro 1 ora dall'assunzione di Stribild, deve assumere un'altra compressa.

Popolazioni speciali

Anziani

Non ci sono dati disponibili sui quali basarsi nel raccomandare una dose per pazienti di età superiore ai 65 anni (vedere paragrafi 4.4 e 5.1). Stribild deve essere somministrato con cautela ai pazienti anziani (vedere paragrafo 4.4).

Adulti con compromissione renale

Il trattamento con Stribild non deve essere avviato nei pazienti con *clearance* della creatinina inferiore a 70 mL/min (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Vedere paragrafo 4.4 in merito all'avvio della terapia con Stribild nei pazienti con *clearance* della creatinina inferiore a 90 mL/min.

La terapia con Stribild deve essere interrotta se la *clearance* della creatinina scende sotto 50 mL/min durante il trattamento con Stribild, perché per emtricitabina e tenofovir disoproxil è necessario un adattamento dell'intervallo tra le dosi che non può essere ottenuto con la compressa di associazione a dose fissa (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Vedere paragrafo 4.4 in merito ai pazienti con *clearance* della creatinina che scende sotto 70 mL/min durante il trattamento con Stribild.

Pazienti pediatrici con compromissione renale

L'uso di Stribild non è raccomandato nei pazienti pediatrici di età inferiore a 18 anni con compromissione renale (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione della funzione epatica

Nei pazienti con compromissione epatica lieve (Child-Pugh classe A) o moderata (Child-Pugh classe B), non è necessario alcun aggiustamento della dose di Stribild. Stribild non è stato studiato nei pazienti con compromissione epatica severa (Child-Pugh classe C). L'uso di Stribild, quindi, non è raccomandato nei pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Se la terapia con Stribild viene interrotta in pazienti co-infetti con virus HIV e virus dell'epatite B (HBV), questi pazienti devono essere tenuti sotto stretto controllo per rilevare esacerbazioni dell'epatite (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

Nei bambini di età inferiore a 12 anni o di peso < 35 kg, la sicurezza e l'efficacia di Stribild non sono state stabilite (vedere paragrafo 5.2).

Gravidanza

Durante la gravidanza, il trattamento con cobicistat ed elvitegravir riduce l'esposizione a elvitegravir (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Pertanto, la terapia con Stribild non deve essere iniziata durante la gravidanza e le donne che risultano essere in stato di gravidanza durante la terapia con Stribild, devono passare a un regime alternativo (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

Modo di somministrazione

Le compresse di Stribild devono essere assunte una volta al giorno, per via orale, con il cibo (vedere paragrafo 5.2). La compressa rivestita con film non deve essere masticata o frantumata.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Pazienti che in precedenza hanno interrotto il trattamento con tenofovir disoproxil a causa di tossicità renale, con o senza regressione dei suoi effetti dopo l'interruzione.

È controindicata la co-somministrazione con medicinali che sono altamente dipendenti dal CYP3A per la *clearance* e per i quali concentrazioni plasmatiche elevate sono associate a eventi severi e/o

potenzialmente fatali. Pertanto, a titolo esemplificativo e non limitativo, Stribild non deve essere co-somministrato con i seguenti medicinali (vedere paragrafo 4.5):

- antagonisti dei recettori alfa 1-adrenergici: alfuzosina
- antiaritmici: amiodarone, chinidina
- derivati dell'ergot: diidroergotamina, ergometrina, ergotamina
- regolatori della motilità gastrointestinale: cisapride
- inibitori della HMG Co-A reduttasi: lovastatina, simvastatina
- neurolettici/antipsicotici: pimozone, lurasidone
- inibitori della PDE-5: sildenafil per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare
- sedativi/ipnotici: midazolam somministrato per via orale, triazolam

È controindicata la co-somministrazione con medicinali che sono potenti induttori di CYP3A a causa del rischio di perdita della risposta virologica con possibile resistenza a Stribild. Pertanto, a titolo esemplificativo e non limitativo, Stribild non deve essere co-somministrato con i seguenti medicinali (vedere paragrafo 4.5):

- anticonvulsivi: carbamazepina, fenobarbital, fenitoina
- antimicobatterici: rifampicina
- prodotti fitoterapici: erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*)

È controindicata la co-somministrazione con dabigatran etexilato, un substrato della glicoproteina-P (gp-P) (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Sebbene una efficace soppressione virale con la terapia antiretrovirale ha dimostrato di ridurre notevolmente il rischio di trasmissione sessuale, un rischio residuo non può essere escluso. Si devono prendere precauzioni per prevenire la trasmissione in accordo con le linee guida nazionali.

Effetti sulla funzione renale e a livello osseo negli adulti

Effetti sulla funzione renale

Emtricitabina e tenofovir vengono eliminati principalmente dai reni tramite una combinazione di filtrazione glomerulare e secrezione tubulare attiva. Con l'impiego di tenofovir disoproxil sono stati riportati casi di insufficienza renale, compromissione renale, creatinina elevata, ipofosfatemia e tubulopatia prossimale (inclusa sindrome di Fanconi) (vedere paragrafo 4.8).

Attualmente non sono disponibili dati idonei per stabilire se la co-somministrazione di tenofovir disoproxil e cobicistat sia associata a un aumento del rischio di reazioni avverse renali in confronto ai regimi che comprendono tenofovir disoproxil senza cobicistat.

I pazienti che in precedenza hanno interrotto il trattamento con tenofovir disoproxil a causa di tossicità renale, con o senza regressione dei suoi effetti dopo l'interruzione, non devono essere trattati con Stribild (vedere paragrafo 4.3).

Monitoraggio della funzione renale

Prima di avviare il trattamento con Stribild

La clearance della creatinina deve essere calcolata e il glucosio nelle urine e le proteine nelle urine devono essere determinati in tutti i pazienti. Il trattamento con Stribild non deve essere avviato nei pazienti con *clearance* della creatinina inferiore a 70 mL/min. Si consiglia di non avviare il trattamento con Stribild nei pazienti con *clearance* della creatinina inferiore a 90 mL/min a meno che, dopo aver considerato le opzioni terapeutiche disponibili, non si ritenga che Stribild sia il trattamento più indicato per quel determinato paziente.

Durante il trattamento con Stribild

Clearance della creatinina, fosfato sierico, glucosio nelle urine e proteine nelle urine devono essere monitorati ogni quattro settimane durante il primo anno e in seguito ogni tre mesi durante la terapia con Stribild. Nei pazienti a rischio di compromissione renale è necessario un controllo più frequente della funzionalità renale.

Cobicistat inibisce la secrezione tubulare della creatinina e può determinare un modico aumento della creatinina sierica e un modico calo della *clearance* della creatinina (vedere paragrafo 4.8). I pazienti con aumento confermato della creatinina sierica superiore a 26,5 µmol/L (0,3 mg/dL) rispetto al basale devono essere sottoposti a stretto monitoraggio dei parametri di sicurezza renale.

Vedere anche il paragrafo *Co-somministrazione con altri medicinali* riportato di seguito.

Gestione della funzione renale

Se il fosfato sierico è < 0,48 mmol/L (1,5 mg/dL) o la *clearance* della creatinina risulta inferiore a 70 mL/min, la funzione renale deve essere valutata nuovamente entro una settimana, includendo la misurazione delle concentrazioni di glucosio e potassio ematico e di glucosio nelle urine (vedere paragrafo 4.8). Si consiglia di interrompere Stribild nei pazienti nei quali la *clearance* della creatinina scende sotto 70 mL/min durante il trattamento, a meno che non si ritenga che il potenziale beneficio di questa associazione di agenti antiretrovirali superi i possibili rischi legati alla prosecuzione della terapia in quel determinato paziente. L'interruzione del trattamento con Stribild deve essere presa in considerazione anche in caso di declino progressivo della funzione renale qualora non sia stata identificata alcuna altra causa.

Il trattamento con Stribild deve essere interrotto in pazienti con confermata *clearance* della creatinina che scende sotto 50 mL/min (perché la compressa di associazione a dose fissa non consente di effettuare i necessari adattamenti dell'intervallo tra le dosi) o con decrementi del fosfato sierico a < 0,32 mmol/L (1,0 mg/dL) (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Effetti a livello osseo

Le anomalie delle ossa, come l'osteomalacia che può manifestarsi come dolore osseo persistente o in peggioramento e, raramente contribuire a fratture, possono essere associate a tubulopatia renale prossimale indotta da tenofovir disoproxil (vedere paragrafo 4.8).

Tenofovir disoproxil può causare anche una riduzione della densità minerale ossea (*bone mineral density*, BMD).

Nello Studio di fase 3 GS-US-236-0103, la BMD è stata determinata in un sottogruppo non randomizzato di 120 soggetti (gruppo Stribild n = 54; gruppo atazanavir potenziato con ritonavir (ATV/r) più emtricitabina (FTC)/tenofovir disoproxil n = 66). La diminuzione percentuale media della BMD dal basale alla 144^a settimana nel gruppo Stribild è stata paragonabile a quanto osservato nel gruppo ATV/r+FTC/tenofovir disoproxil a livello di colonna lombare (rispettivamente -1,43% *versus* -3,68%) e anca (rispettivamente -2,83% *versus* -3,77%). Negli studi di fase 3 GS-US-236-0102 e GS-US-236-0103 si sono verificate fratture ossee in 27 soggetti (3,9%) del gruppo Stribild, in 8 soggetti (2,3%) del gruppo EFV/ FTC/tenofovir disoproxil e in 19 soggetti (5,4%) del gruppo ATV/r+FTC/tenofovir disoproxil.

In uno studio controllato condotto per 144 settimane (GS-99-903), in cui tenofovir disoproxil è stato comparato con stavudina in associazione con lamivudina ed efavirenz in pazienti *naïve* al trattamento con antiretrovirali, sono state osservate lievi diminuzioni della BMD nell'anca e nella spina dorsale in entrambi i gruppi. Le diminuzioni della BMD nella spina dorsale e le variazioni dal basale nei biomarkers ossei sono state significativamente superiori nel gruppo trattato con tenofovir disoproxil alla 144^a settimana. Le diminuzioni della BMD nell'anca sono state significativamente più elevate in questo gruppo fino alla 96^a settimana. Tuttavia, in questo studio non è stato rilevato un aumento del rischio di fratture o l'evidenza di rilevanti anomalie delle ossa dopo 144 settimane di trattamento.

In altri studi (prospettici e trasversali), le diminuzioni più marcate della BMD sono state osservate in pazienti trattati con tenofovir disoproxil come parte di un regime contenente un inibitore della proteasi boosterato. In generale, alla luce delle anomalie delle ossa associate a tenofovir disoproxil e delle limitazioni dei dati a lungo termine sull'impatto di tenofovir disoproxil sulla salute ossea e il rischio di fratture, per i pazienti con osteoporosi che presentano un alto rischio di fratture devono essere presi in considerazione regimi terapeutici alternativi.

Se si sospettano o rilevano anomalie delle ossa si deve richiedere un consulto appropriato.

Effetti sulla funzione renale e a livello osseo nella popolazione pediatrica

Vi sono incertezze associate agli effetti a lungo termine della tossicità di tenofovir disoproxil a livello osseo e renale. Inoltre, la reversibilità della tossicità renale non può essere pienamente accertata. Pertanto, si raccomanda un approccio multidisciplinare per valutare in modo adeguato caso per caso il rapporto beneficio/rischio del trattamento, decidere il monitoraggio appropriato durante il trattamento (inclusa la decisione per l'interruzione del trattamento) e considerare la necessità di una supplementazione.

Effetti sulla funzione renale

Reazioni avverse che interessano la funzione renale coerenti con tubulopatia renale prossimale sono state segnalate in pazienti pediatriche infette da HIV-1 di età compresa tra 2 e < 12 anni in uno studio clinico di tenofovir disoproxil (GS-US-104-0352) (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

Monitoraggio della funzione renale

La funzione renale (*clearance* della creatinina e glucosio nelle urine e proteine nelle urine) deve essere valutata prima dell'inizio della terapia e *clearance* della creatinina, fosfato sierico, glucosio nelle urine e proteine nelle urine devono essere monitorati durante il trattamento, come negli adulti infetti da HIV-1 (vedere sopra).

Gestione della funzione renale

Se il fosfato sierico è confermato a < 0,96 mmol/L (3,0 mg/dL) in un paziente pediatrico che riceve Stribild, la funzione renale deve essere valutata nuovamente entro una settimana, includendo la misurazione delle concentrazioni di glucosio e potassio ematico e di glucosio nelle urine (vedere paragrafo 4.8, tubulopatia prossimale). Se si sospettano o vengono rilevate anomalie renali, si deve ottenere una consultazione con un nefrologo per considerare l'interruzione del trattamento. L'interruzione del trattamento con Stribild deve essere presa in considerazione anche in caso di progressiva diminuzione della funzione renale quando non è stata identificata alcuna altra causa. Come negli adulti, gli adolescenti con aumento confermato della creatinina sierica maggiore di 26,5 µmol/L (0,3 mg/dL) rispetto al basale devono essere sottoposti a stretto monitoraggio dei parametri di sicurezza renale (vedere sopra).

Co-somministrazione e rischio di tossicità renale

Si applicano le stesse raccomandazioni valide per gli adulti (Vedere Co-somministrazione con altri medicinali di seguito).

Compromissione renale

L'uso di Stribild non è raccomandato nei pazienti pediatriche con compromissione renale (vedere paragrafo 4.2).

Stribild non deve essere iniziato nei pazienti pediatriche con compromissione renale e deve essere interrotto nei pazienti pediatriche che sviluppano un danno renale durante la terapia con Stribild.

Effetti a livello osseo

Tenofovir disoproxil può causare una riduzione della BMD. Gli effetti dei cambiamenti associati a tenofovir disoproxil nella BMD sulla salute ossea a lungo termine e sul rischio di frattura futura sono incerti (vedere paragrafo 5.1).

In uno studio clinico su pazienti con infezione da HIV-1 *naïve* al trattamento, di età compresa tra 12 e < 18 anni (n=50), sono state osservate lievi diminuzioni nei punteggi medi Z per la BMD dopo il trattamento con Stribild (vedere paragrafo 4.8).

Se vengono rilevate o si sospettano anomalie delle ossa in pazienti pediatriche, si deve richiedere un consulto con un endocrinologo e/o un nefrologo.

Pazienti con HIV co-infetti con virus dell'epatite B o C

I pazienti con epatite cronica B o C, sottoposti a trattamento con terapia antiretrovirale, presentano un rischio maggiore di reazioni avverse epatiche severe e potenzialmente fatali.

I medici devono fare riferimento alle attuali linee guida terapeutiche per il trattamento ottimale dell'infezione HIV in pazienti co-infetti con virus dell'epatite B (HBV).

In caso di terapia antivirale concomitante per l'epatite B o C, si rimanda anche al relativo riassunto delle caratteristiche del prodotto di queste specialità medicinali. Stribild non deve essere somministrato in concomitanza con altri medicinali contenenti tenofoviridisoproxil, lamivudina o adefovir dipivoxil, utilizzati nel trattamento dell'infezione da virus dell'epatite B.

Nei pazienti co-infetti con HIV e HBV, l'interruzione della terapia con Stribild può essere associata a severe esacerbazioni acute dell'epatite. I pazienti co-infetti con HIV e HBV, che hanno interrotto la somministrazione di Stribild devono essere tenuti sotto stretta osservazione, con un *follow up* sia clinico che di laboratorio, per almeno diversi mesi dopo l'interruzione del trattamento. Se appropriato, può essere giustificato l'avvio della terapia per l'epatite B. Nei pazienti con malattia epatica avanzata o cirrosi, l'interruzione del trattamento non è raccomandata in quanto l'esacerbazione dell'epatite post-trattamento può condurre a scompenso epatico.

Malattia epatica

Nei pazienti con significative alterazioni epatiche al basale, la sicurezza e l'efficacia di Stribild non sono state stabilite. La farmacocinetica di emtricitabina non è stata studiata in pazienti con compromissione epatica. La farmacocinetica di elvitegravir, cobicistat e tenofovir è stata studiata in pazienti con compromissione epatica moderata. Stribild non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica severa (Child-Pugh classe C). Non è richiesta una modifica della dose di Stribild nei pazienti con compromissione epatica lieve (Child-Pugh classe A) o moderata (Child-Pugh classe B) (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Pazienti con preesistenti disfunzioni epatiche, compresa l'epatite cronica attiva, durante la terapia antiretrovirale di associazione (*combination antiretroviral therapy*, CART), mostrano un aumento nella frequenza delle alterazioni della funzionalità epatica e devono essere controllati secondo la comune pratica clinica. Se, in tali pazienti, si manifesta un peggioramento della patologia epatica, si deve prendere in considerazione l'interruzione o la sospensione del trattamento.

Peso e parametri metabolici

Durante la terapia antiretrovirale si può manifestare un aumento del peso e dei livelli ematici di lipidi e glucosio. Tali cambiamenti potrebbero in parte essere correlati al controllo della malattia e allo stile di vita. Per i lipidi, in alcuni casi, vi è evidenza di un effetto del trattamento, mentre per l'aumento di peso non esiste una forte evidenza che lo correli a un particolare trattamento. Per il monitoraggio dei livelli ematici di lipidi e glucosio, si fa riferimento alle linee guida stabilite per il trattamento dell'HIV. I disturbi del metabolismo lipidico devono essere gestiti in maniera clinicamente appropriata.

Disfunzione mitocondriale dopo esposizione *in utero*

Gli analoghi nucleos(t)idici possono influire sulla funzione mitocondriale a livelli variabili, più pronunciati con stavudina, didanosina e zidovudina. Ci sono state segnalazioni di disfunzione

mitocondriale in neonati HIV negativi esposti, *in utero* e/o dopo la nascita, ad analoghi nucleosidici; queste riguardavano prevalentemente regimi terapeutici contenenti zidovudina. Le principali reazioni avverse riportate sono disturbi ematologici (anemia, neutropenia) e disturbi del metabolismo (iperlattatemia, iperlipasemia). Questi eventi sono stati spesso transitori. Raramente sono stati riportati disordini neurologici ad insorgenza tardiva (ipertonia, convulsioni, comportamento anormale). Attualmente, non è noto se tali disordini neurologici siano transitori o permanenti. Questi risultati devono essere tenuti in considerazione per qualsiasi bambino esposto *in utero* ad analoghi nucleos(t)idici che presenta gravi manifestazioni cliniche ad eziologia non nota, in particolare manifestazioni neurologiche. Questi risultati non modificano le attuali raccomandazioni nazionali circa l'uso di una terapia antiretrovirale nelle donne in gravidanza, al fine di prevenire la trasmissione verticale dell'HIV.

Sindrome da riattivazione immunitaria

In pazienti affetti da HIV, con deficienza immunitaria severa al momento della istituzione della CART, può insorgere una reazione infiammatoria a patogeni opportunisti asintomatici o residuali, causando condizioni cliniche serie, o il peggioramento dei sintomi. Tipicamente, tali reazioni sono state osservate entro le prime settimane o mesi dall'inizio della CART. Esempi rilevanti di ciò includono le retiniti da citomegalovirus, le infezioni micobatteriche generalizzate e/o focali e la polmonite da *Pneumocystis jirovecii*. Qualsiasi sintomo infiammatorio deve essere valutato e, quando necessario, deve essere instaurato un trattamento.

Nell'ambito della riattivazione immunitaria, sono state segnalate anche malattie autoimmuni (come la malattia di Graves e l'epatite autoimmune); tuttavia, il tempo osservato per la comparsa di tali patologie, è risultato più variabile e questi eventi possono manifestarsi molti mesi dopo l'inizio del trattamento.

Infezioni opportunistiche

I pazienti che ricevono Stribild o qualsiasi altra terapia antiretrovirale, possono continuare a sviluppare infezioni opportunistiche e altre complicazioni dell'infezione da HIV, pertanto, devono essere tenuti sotto stretta osservazione clinica da parte di medici esperti nel trattamento di pazienti con malattie associate all'HIV.

Osteonecrosi

Sebbene l'eziologia sia considerata multifattoriale (compreso l'impiego di corticosteroidi, il consumo di alcol, l'immunosoppressione severa, un più elevato indice di massa corporea), sono stati osservati casi di osteonecrosi, soprattutto in pazienti con malattia da HIV in stadio avanzato e/o esposti per lungo tempo alla CART. Ai pazienti deve essere raccomandato di rivolgersi al medico in caso di comparsa di fastidi, dolore e rigidità alle articolazioni, o difficoltà nel movimento.

Co-somministrazione con altri medicinali

Stribild è indicato come regime terapeutico completo per il trattamento dell'infezione da HIV-1 e non deve essere somministrato con altri antiretrovirali (vedere paragrafo 4.5).

Stribild non deve essere somministrato in concomitanza con altri medicinali contenenti tenofovir disoproxil, lamivudina o adefovir dipivoxil, utilizzati nel trattamento dell'infezione da virus dell'epatite B, o con altri medicinali contenenti tenofovir alafenamide.

Uso concomitante con medicinali nefrotossici

L'uso di Stribild deve essere evitato con l'uso concomitante o recente di medicinali nefrotossici come aminoglicosidi, amfotericina B, foscarnet, ganciclovir, pentamidina, vancomicina, cidofovir o interleuchina 2 (denominata anche aldesleuchina) (vedere paragrafo 4.5). Nel caso in cui l'uso concomitante di Stribild ed agenti nefrotossici non possa essere evitato, si deve controllare settimanalmente la funzione renale.

Dopo l'inizio della somministrazione di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) multipli o a dosi elevate, sono stati segnalati casi di insufficienza renale acuta in pazienti trattati con tenofovir disoproxil che presentavano fattori di rischio per disfunzione renale. Se Stribild viene somministrato in concomitanza a un FANS, si deve controllare in modo adeguato la funzione renale.

Requisiti per la contraccezione

Le pazienti in età fertile devono utilizzare un contraccettivo ormonale contenente almeno 30 µg di etinilestradiolo e contenente drospirenone o norgestimato come progestinico, oppure utilizzare un metodo contraccettivo alternativo affidabile (vedere paragrafi 4.5 e 4.6). Deve essere evitato l'uso di Stribild con contraccettivi orali contenenti altri progestinici (vedere paragrafo 4.5). Si prevede che le concentrazioni plasmatiche di drospirenone aumentino in seguito alla co-somministrazione con Stribild e si consiglia il monitoraggio clinico a causa del rischio di iperkaliemia (vedere paragrafo 4.5).

Uso con determinati agenti antivirali del virus dell'epatite C

La co-somministrazione di tenofovir disoproxil con ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir ha dimostrato di aumentare le concentrazioni plasmatiche di tenofovir, specialmente se utilizzato in combinazione con un regime per HIV contenente tenofovir disoproxil e un potenziatore farmacocinetico (ritonavir o cobicistat). Non è stata stabilita la sicurezza di tenofovir disoproxil nel caso di somministrazione con ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir ed un potenziatore farmacocinetico. Devono essere considerati i potenziali rischi e benefici associati alla somministrazione contemporanea di ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir con Stribild, in particolare nei pazienti ad aumentato rischio di disfunzione renale. I pazienti trattati con Stribild in concomitanza con ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir devono essere monitorati per reazioni avverse correlate al tenofovir disoproxil.

Anziani

Sono disponibili dati limitati relativi a Stribild in pazienti di età superiore a 65 anni. Negli anziani la ridotta funzionalità renale è più probabile, pertanto il trattamento negli anziani con Stribild deve essere effettuato con cautela.

Gravidanza

È stato dimostrato che il trattamento con cobicistat ed elvitegravir durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza riduce l'esposizione a elvitegravir (vedere paragrafo 5.2). I livelli di cobicistat diminuiscono e potrebbero non fornire un potenziamento sufficiente. La notevole riduzione dell'esposizione a elvitegravir può determinare il fallimento virologico e un aumento del rischio di trasmissione dell'infezione da HIV da madre a figlio. Pertanto, la terapia con Stribild non deve essere iniziata durante la gravidanza e, le donne che risultano in stato di gravidanza durante la terapia con Stribild, devono passare a un regime alternativo (vedere paragrafi 4.2 e 4.6).

Eccipienti

Stribild contiene lattosio monoidrato. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Poiché Stribild contiene elvitegravir, cobicistat, emtricitabina e tenofovir disoproxil, qualsiasi interazione che sia stata osservata con questi principi attivi singolarmente può anche verificarsi con Stribild. Stribild è indicato come regime terapeutico completo per il trattamento dell'infezione da

HIV-1 e non deve essere somministrato in concomitanza ad altri antiretrovirali. Non si forniscono quindi informazioni sulle interazioni farmacologiche con altri antiretrovirali (inclusi gli inibitori delle proteasi e gli inibitori non nucleosidici della transcriptasi inversa) (vedere paragrafo 4.4). Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

Cobicistat è un potente inibitore del metabolismo mediato dal CYP3A e un substrato di CYP3A. Cobicistat è anche un debole inibitore di CYP2D6 ed è metabolizzato, in misura minore, da CYP2D6. Le proteine di trasporto inibite da cobicistat comprendono gp-P, BCRP, OATP1B1 e OATP1B3.

La co-somministrazione di Stribild con medicinali metabolizzati principalmente da CYP3A o CYP2D6 o substrati di gp-P, BCRP, OATP1B1 o OATP1B3 può aumentare le concentrazioni plasmatiche di tali medicinali, con possibile potenziamento o prolungamento del loro effetto terapeutico e delle reazioni avverse (vedere Terapie concomitanti controindicate e paragrafo 4.3). La co-somministrazione di Stribild con medicinali che hanno uno o più metaboliti attivi formati dal CYP3A può determinare una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di tali metaboliti attivi.

La co-somministrazione di Stribild con inibitori di CYP3A può ridurre la *clearance* di cobicistat, con conseguente aumento delle concentrazioni plasmatiche di cobicistat.

Elvitegravir è un modico induttore e può potenzialmente indurre CYP2C9 e/o gli enzimi inducibili UGT; in quanto tale, può ridurre la concentrazione plasmatica dei substrati di questi enzimi. Elvitegravir è metabolizzato da CYP3A e, in misura minore, da UGT1A1. Si prevede che i medicinali che inducono l'attività di CYP3A aumentino la *clearance* di elvitegravir, con conseguente riduzione della concentrazione plasmatica di elvitegravir ed eventualmente perdita dell'effetto terapeutico di Stribild e sviluppo di resistenza (vedere Terapie concomitanti controindicate e paragrafo 4.3).

Terapie concomitanti controindicate

La co-somministrazione di Stribild con alcuni medicinali metabolizzati principalmente da CYP3A può aumentare le concentrazioni plasmatiche di tali medicinali, con possibile comparsa di reazioni severe e/o potenzialmente fatali come vasospasmo o ischemia periferici (ad es. diidroergotamina, ergotamina, ergometrina), miopatia comprendente rhabdmiolisi (ad es. simvastatina, lovastatina), prolungamento o potenziamento della sedazione o depressione respiratoria (ad es. midazolam somministrato per via orale o triazolam). La co-somministrazione di Stribild con altri medicinali metabolizzati principalmente da CYP3A come amiodarone, chinidina, cisapride, pimozone, lurasidone, alfuzosina e sildenafil per l'ipertensione arteriosa polmonare è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

La co-somministrazione di Stribild con alcuni medicinali che inducono CYP3A, come erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*), rifampicina, carbamezapina, fenobarbital e fenitoina può ridurre in misura significativa le concentrazioni plasmatiche di cobicistat ed elvitegravir, con possibile perdita dell'effetto terapeutico e sviluppo di resistenza (vedere paragrafo 4.3).

Terapie concomitanti non raccomandate

Medicinali escreti per via renale

Dal momento che emtricitabina e tenofovir vengono principalmente eliminati dai reni, la co-somministrazione di Stribild con medicinali che riducono la funzionalità renale o competono per la secrezione tubulare attiva (es. cidofovir) può incrementare le concentrazioni sieriche di emtricitabina, tenofovir e/o di altri medicinali co-somministrati.

L'uso di Stribild deve essere evitato con l'uso concomitante o recente di medicinali nefrotossici. Alcuni esempi includono, ma non si limitano a: aminoglicosidi, amfotericina B, foscarnet, ganciclovir, pentamidina, vancomicina, cidofovir o interleukina-2 (denominata anche aldesleukina).

Altre interazioni

Le interazioni tra i componenti di Stribild e i medicinali eventualmente somministrati in concomitanza sono riportate nella seguente Tabella 1 (l'aumento è indicato come "↑", la diminuzione come "↓", nessuna variazione come "↔"). Le interazioni descritte sono basate su studi condotti con i componenti di Stribild come agenti singoli e/o in associazione, oppure costituiscono potenziali interazioni farmacologiche che possono verificarsi con Stribild.

Tabella 1: Interazioni tra i singoli componenti di Stribild e altri medicinali

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del farmaco Variazione percentuale media di AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Stribild
ANTI-INFETTIVI		
Antimicotici		
Ketoconazolo (200 mg due volte al giorno)/elvitegravir (150 mg una volta al giorno) ²	Elvitegravir: AUC: ↑ 48% C _{min} : ↑ 67% C _{max} : ↔ Le concentrazioni di ketoconazolo e/o cobicistat possono aumentare con la co-somministrazione di Stribild.	Se somministrato con Stribild, la dose giornaliera massima di ketoconazolo non deve superare 200 mg al giorno. Durante la co-somministrazione è necessaria cautela e si raccomanda il monitoraggio clinico.
Itraconazolo ³ Voriconazolo ³ Posaconazolo ³ Fluconazolo	Interazione non studiata con nessuno dei componenti di Stribild. Le concentrazioni di itraconazolo, fluconazolo e posaconazolo possono aumentare in caso di co-somministrazione con cobicistat. Le concentrazioni di voriconazolo possono aumentare o diminuire in caso di co-somministrazione con Stribild.	Deve essere effettuato il monitoraggio clinico in caso di co-somministrazione con Stribild. Se somministrato con Stribild, la dose giornaliera massima di itraconazolo non deve superare 200 mg al giorno. Si raccomanda la valutazione del rapporto beneficio/rischio per giustificare l'uso di voriconazolo con Stribild.
Antimicobatterici		
Rifabutina (150 mg ogni due giorni)/elvitegravir (150 mg una volta al giorno)/cobicistat (150 mg una volta al giorno)	La co-somministrazione di rifabutina, un potente induttore di CYP3A, può ridurre in misura significativa le concentrazioni plasmatiche di cobicistat ed elvitegravir, con possibile perdita dell'effetto terapeutico e sviluppo di resistenza. Rifabutina: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ 25-O-desacetil-rifabutina AUC: ↑ 525% C _{min} : ↑ 394% C _{max} : ↑ 384% Elvitegravir: AUC: ↓ 21% C _{min} : ↓ 67% C _{max} : ↔	La co-somministrazione di Stribild e rifabutina non è raccomandata. Se l'associazione è necessaria, la dose raccomandata di rifabutina è 150 mg 3 volte alla settimana a giorni fissi (ad esempio lunedì, mercoledì, venerdì). È necessario un monitoraggio più stretto in merito alle reazioni avverse associate a rifabutina, neutropenia e uveite incluse, a causa dell'atteso aumento dell'esposizione a desacetil-rifabutina. Non è stata studiata un'ulteriore riduzione della dose di rifabutina. Va ricordato che una dose di 150 mg due volte alla settimana può non fornire un'esposizione ottimale a rifabutina, con conseguente rischio di resistenza a rifamicina e fallimento della terapia.

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del farmaco Variazione percentuale media di AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Stribild
Agenti antivirali del virus dell'epatite C (HCV)		
Ledipasvir/Sofosbuvir	<p>Interazione non studiata con Stribild.</p> <p>Co-somministrazione con Stribild può portare ad aumento dell'esposizione a tenofovir.</p>	L'aumento delle concentrazioni plasmatiche di tenofovir, derivante dalla co-somministrazione di Stribild e ledipasvir/sofosbuvir, può aumentare le reazioni avverse legate al tenofovir disoproxil, incluse le patologie renali. Non è stata stabilita la sicurezza di tenofovir disoproxil quando viene utilizzato con ledipasvir/sofosbuvir e un potenziatore farmacocinetico (ad es. cobicistat).
<p>Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg una volta al giorno) + Elvitegravir/Cobicistat (150 mg/150 mg una volta al giorno)</p>	<p>Osservato:</p> <p>Ledipasvir: AUC: ↑ 78% C_{min}: ↑ 91% C_{max}: ↑ 63%</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↑ 36% C_{min}: N/A C_{max}: ↑ 33%</p> <p>GS-331007⁵: AUC: ↑ 44% C_{min}: ↑ 53% C_{max}: ↑ 33%</p> <p>Elvitegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 36% C_{max}: ↔</p> <p>Cobicistat: AUC: ↑ 59% C_{min}: ↑ 325% C_{max}: ↔</p>	<p>L'associazione deve essere usata con cautela con un monitoraggio renale frequente, se non sono disponibili altre alternative (vedere paragrafo 4.4).</p>

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del farmaco Variazione percentuale media di AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Stribild
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg una volta al giorno) + Elvitegravir/Cobicistat/ Emtricitabina/Tenofovir Disoproxil (150 mg/150 mg/200 mg/245 mg una volta al giorno)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ⁵ : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 45% Velpatasvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 37% Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Cobicistat: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 71% Emtricitabina: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 36% C _{min} : ↑ 45%	<p>L'aumento delle concentrazioni plasmatiche di tenofovir, derivante dalla co-somministrazione di Stribild e sofosbuvir/velpatasvir, può aumentare le reazioni avverse legate al tenofovir disoproxil, incluse le patologie renali. Non è stata stabilita la sicurezza di tenofovir disoproxil quando viene utilizzato con sofosbuvir/velpatasvir e un potenziatore farmacocinetico (ad es. cobicistat).</p> <p>L'associazione deve essere usata con cautela con un monitoraggio renale frequente (vedere paragrafo 4.4).</p>

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del farmaco Variazione percentuale media di AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Stribild
Sofosbuvir/Velpatasvir/ Voxilaprevir (400 mg/100 mg/ 100 mg+100 mg una volta al giorno) ⁶ + Emtricitabina/Tenofovir Disoproxil (200 mg/245 mg una volta al giorno) ⁷	<p>La co-somministrazione con Stribild può portare ad aumento dell'esposizione a tenofovir.</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 39% C_{max}: ↑ 48% C_{min}: ↑ 47%</p>	<p>L'aumento delle concentrazioni plasmatiche di tenofovir, derivante dalla co-somministrazione di Stribild e sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, può aumentare le reazioni avverse legate al tenofovir disoproxil, incluse le patologie renali. Non è stata stabilita la sicurezza di tenofovir disoproxil quando viene utilizzato con sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir e un potenziatore farmacocinetico (ad es. cobicistat).</p> <p>L'associazione deve essere usata con cautela con un monitoraggio renale frequente (vedere paragrafo 4.4).</p>
Sofosbuvir/Velpatasvir/ Voxilaprevir (400 mg/100 mg/ 100 mg+100 mg una volta al giorno) ⁶ + Elvitegravir/Cobicistat (150 mg/150 mg una volta al giorno) ⁸	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 27% C_{min}: N/A</p> <p>GS-331007⁵: AUC: ↑ 43% C_{max}: ↔ C_{min}: N/A</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 46%</p> <p>Voxilaprevir: AUC: ↑ 171% C_{max}: ↑ 92% C_{min}: ↑ 350%</p> <p>Elvitegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 32%</p> <p>Cobicistat: AUC: ↑ 50% C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 250%</p>	

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del farmaco Variazione percentuale media di AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Stribild
Inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI)		
Didanosina	La co-somministrazione di tenofovir disoproxil e didanosina determina un aumento del 40-60% dell'esposizione sistemica a didanosina.	<p>La co-somministrazione di Stribild e didanosina non è raccomandata.</p> <p>L'aumento dell'esposizione sistemica alla didanosina può aumentare il rischio di reazioni avverse correlate alla didanosina. Raramente, sono state riportate pancreatite e acidosi lattica, talvolta fatali. La co-somministrazione di tenofovir disoproxil e didanosina alla dose giornaliera di 400 mg è stata associata a una diminuzione significativa della conta di cellule CD4, possibilmente dovuta a un'interazione intracellulare che incrementa i livelli di didanosina fosforilata (attiva). La riduzione a 250 mg della dose di didanosina co-somministrata con tenofovir disoproxil è stata associata a un'alta percentuale di fallimenti virologici nell'ambito di molte combinazioni testate per il trattamento dell'infezione da HIV-1.</p> <p>Tuttavia, in caso di avvio del trattamento con Stribild in pazienti che in precedenza hanno assunto didanosina o di interruzione del trattamento con Stribild e passaggio a un regime comprendente didanosina, può esserci un breve periodo in cui i livelli plasmatici di didanosina e tenofovir sono misurabili.</p>
Antibiotici macrolidi		
Claritromicina	<p>Interazione non studiata con nessuno dei componenti di Stribild.</p> <p>In caso di co-somministrazione di Stribild, le concentrazioni di claritromicina e/o cobicistat possono essere alterate.</p>	Non è necessario alcun adattamento posologico di claritromicina nei pazienti con funzione renale normale o lieve compromissione renale (ClCr 60-90 mL/min). Si consiglia il monitoraggio clinico nei pazienti con ClCr < 90 mL/min. Per i pazienti con ClCr < 60 mL/min si consideri l'uso di antibatterici alternativi.
Telitromicina	<p>Interazione non studiata con nessuno dei componenti di Stribild.</p> <p>In caso di co-somministrazione di Stribild, le concentrazioni di telitromicina e/o cobicistat possono essere alterate.</p>	Si consiglia il monitoraggio clinico durante la co-somministrazione di Stribild.

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del farmaco Variazione percentuale media di AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Stribild
GLUCOCORTICOIDI		
Tutti i corticosteroidi esclusi i prodotti cutanei		
Corticosteroidi metabolizzati principalmente da CYP3A (inclusi betametasone, budesonide, fluticasone, mometasone, prednisone, triamcinolone).	<p>Interazione non studiata con nessuno dei componenti di Stribild.</p> <p>Le concentrazioni plasmatiche di questi medicinali possono aumentare quando somministrati in concomitanza a Stribild, provocando una riduzione delle concentrazioni sieriche di cortisolo.</p>	<p>L'utilizzo concomitante di Stribild e corticosteroidi metabolizzati da CYP3A (ad es., fluticasone propionato o altri corticosteroidi assunti per via nasale o inalatoria) può aumentare il rischio di sviluppare effetti sistemici dovuti ai corticosteroidi, comprese la sindrome di Cushing e la soppressione surrenalica.</p> <p>La co-somministrazione con corticosteroidi metabolizzati da CYP3A è sconsigliata, a meno che i potenziali benefici per il paziente non superino i rischi. In questo caso è necessario monitorare i pazienti per verificare l'assenza di effetti sistemici dovuti ai corticosteroidi. Deve essere valutato l'impiego di corticosteroidi alternativi il cui metabolismo è meno dipendente dal CYP3A, ad es., beclometasone per via nasale o inalatoria, in particolare per l'utilizzo a lungo termine.</p>

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del farmaco Variazione percentuale media di AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Stribild
MEDICINALI o INTEGRATORI ORALI CONTENENTI CATIONI POLIVALENTI (come Mg, Al, Ca, Fe, Zn)		
Sospensione di antiacidi contenenti magnesio/alluminio (20 mL singola dose)/Elvitegravir (50 mg singola dose)/Ritonavir (100 mg singola dose)	<p>Elvitegravir (sospensione di antiacidi dopo ± 2 ore): AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Elvitegravir (somministrazione contemporanea): AUC: ↓ 45% C_{min}: ↓ 41% C_{max}: ↓ 47%</p> <p>Le concentrazioni plasmatiche di elvitegravir si riducono con gli antiacidi a causa della formazione locale di complessi nel tratto gastrointestinale e non a causa di alterazioni del pH gastrico.</p>	<p>Si raccomanda un intervallo di almeno 4 ore tra la somministrazione di Stribild e antiacidi, medicinali o integratori orali contenenti cationi polivalenti.</p> <p>Per informazioni su altri prodotti riduttori di acido (ad es., antagonisti dei recettori H₂ e inibitori della pompa protonica), si rimanda a studi condotti con altri medicinali.</p>
Integratori di calcio o ferro (inclusi multivitaminici) Altri antiacidi contenenti cationi Lassativi contenenti cationi Sucralfato Medicinali tamponati	<p>Interazione non studiata con nessuno dei componenti di Stribild.</p> <p>Si prevede che le concentrazioni plasmatiche di elvitegravir si riducano con antiacidi, medicinali o integratori orali contenenti cationi polivalenti a causa della formazione locale di complessi nel tratto gastrointestinale e non a causa di alterazioni del pH gastrico.</p>	
ANTIDIABETICI ORALI		
Metformina	<p>Interazione non studiata con nessuno dei componenti di Stribild.</p> <p>Cobicistat inibisce in modo reversibile MATE1 e, in caso di co-somministrazione con Stribild, le concentrazioni di metformina possono aumentare.</p>	Si raccomanda un attento monitoraggio del paziente e un adattamento della dose di metformina nei pazienti che assumono Stribild.
ANALGESICI NARCOTICI		
Metadone/Elvitegravir/Cobicistat	<p>Metadone: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Cobicistat: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Elvitegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p>	Non è necessario alcun adattamento posologico per il metadone.

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del farmaco Variazione percentuale media di AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Stribild
Metadone/Tenofovir Disoproxil	Metadone: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	
Buprenorfina/Naloxone/ Elvitegravir/Cobicistat	Buprenorfina: AUC: ↑ 35% C _{min} : ↑ 66% C _{max} : ↔ 12% Naloxone: AUC: ↓ 28% C _{max} : ↓ 28% Cobicistat: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Elvitegravir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Non è necessario alcun adattamento posologico per buprenorfina/naloxone.
CONTRACCETTIVI ORALI		
Drospirenone/Etinilestradiolo (3 mg/0,02 mg singola dose)/Cobicistat (150 mg una volta al giorno)	Interazione non studiata con Stribild. <i>Attesa</i> Drospirenone: AUC: ↑	In caso di co-somministrazione con medicinali contenenti cobicistat, le concentrazioni plasmatiche di drospirenone possono aumentare. Si raccomanda il monitoraggio clinico a causa del rischio di iperpotassiemia.
Norgestimato (0,180/0,215 mg una volta al giorno)/etinilestradiolo (0,025 mg una volta al giorno)/ Elvitegravir (150 mg una volta al giorno)/Cobicistat (150 mg una volta al giorno) ⁴	Norgestimato: AUC: ↑ 126% C _{min} : ↑ 167% C _{max} : ↑ 108% Etinilestradiolo: AUC: ↓ 25% C _{min} : ↓ 44% C _{max} : ↔ Elvitegravir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Si usi cautela in caso di co- somministrazione di Stribild con un contraccettivo ormonale. Il contraccettivo ormonale deve contenere almeno 30 µg di etinilestradiolo e drospirenone o norgestimato come progestinico, oppure i pazienti devono utilizzare un metodo contraccettivo alternativo affidabile (vedere paragrafi 4.4 e 4.6). Non sono noti gli effetti a lungo termine di un aumento consistente dell'esposizione al progestinico.
ANTIARITMICI		
Digossina (0,5 mg singola dose)/Cobicistat (150 mg dosi multiple)	Digossina: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 41%	Si raccomanda il monitoraggio dei livelli di digossina in caso di associazione di digossina e Stribild.

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del farmaco Variazione percentuale media di AUC, C_{max}, C_{min}¹	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Stribild
Disopiramide Flecainide Lidocaina sistemica Mexiletina Propafenone	Interazione non studiata con nessuno dei componenti di Stribild. In caso di co-somministrazione con cobicistat, le concentrazioni di questi antiaritmici possono aumentare.	Durante la co-somministrazione con Stribild è necessaria cautela e si raccomanda il monitoraggio clinico.
ANTIPERTENSIVI		
Metoprololo Timololo	Interazione non studiata con nessuno dei componenti di Stribild. In caso di co-somministrazione con cobicistat, le concentrazioni dei betabloccanti possono aumentare.	In caso di co-somministrazione di questi agenti con Stribild si raccomanda il monitoraggio clinico e può essere necessario ridurre la dose.
Amlodipina Diltiazem Felodipina Nicardipina Nifedipina Verapamil	Interazione non studiata con nessuno dei componenti di Stribild. In caso di co-somministrazione con cobicistat, le concentrazioni dei calcio-antagonisti possono aumentare.	In caso di co-somministrazione di questi medicinali con Stribild si raccomanda il monitoraggio clinico degli effetti terapeutici e avversi.
ANTAGONISTI DEI RECETTORI DELL'ENDOTELINA		
Bosentan	Interazione non studiata con nessuno dei componenti di Stribild. La co-somministrazione con Stribild può ridurre l'esposizione a elvitegravir e/o cobicistat, con perdita dell'effetto terapeutico e sviluppo di resistenza.	Può essere considerato l'uso di antagonisti alternativi dei recettori dell'endotelina.
ANTICOAGULANTI		
Dabigatran	Interazione non studiata con nessuno dei componenti di Stribild. La co-somministrazione con Stribild può aumentare le concentrazioni plasmatiche di dabigatran con effetti simili a quelli visti con altri forti inibitori forti della gp-P.	È controindicata la co-somministrazione di Stribild con dabigatran.
Apixaban Rivaroxaban Edoxaban	Interazione non studiata con nessuno dei componenti di Stribild. La co-somministrazione con Stribild può aumentare le concentrazioni plasmatiche di DOAC, con conseguente aumento del rischio di sanguinamento.	È sconsigliata la co-somministrazione di apixaban, rivaroxaban o edoxaban con Stribild.
Warfarin	Interazione non studiata con nessuno dei componenti di Stribild. In caso di co-somministrazione con Stribild, le concentrazioni di warfarin possono essere modificate.	Durante la co-somministrazione con Stribild, si consiglia il monitoraggio del rapporto internazionale normalizzato (INR). Il monitoraggio dell'INR deve proseguire nelle prime settimane successive al termine del trattamento con Stribild.

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del farmaco Variazione percentuale media di AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Stribild
ANTIPIASTRINICI		
Clopidogrel	<p>Interazione non studiata con nessuno dei componenti di Stribild.</p> <p>Si prevede che la co-somministrazione di clopidogrel e cobicistat riduca le concentrazioni plasmatiche del metabolita attivo di clopidogrel, con possibile riduzione dell'attività di antiaggregazione piastrinica di clopidogrel.</p>	La co-somministrazione di clopidogrel con Stribild non è raccomandata.
Prasugrel	<p>Interazione non studiata con nessuno dei componenti di Stribild.</p> <p>Non si prevedono effetti clinicamente rilevanti di Stribild sulle concentrazioni plasmatiche del metabolita attivo di prasugrel.</p>	Non è necessario alcun aggiustamento della dose di prasugrel.
ANTICONVULSIVANTI		
Carbamazepina (200 mg due volte al giorno)/Elvitegravir (150 mg una volta al giorno)/Cobicistat (150 mg una volta al giorno)	<p>La co-somministrazione di carbamazepina, un potente induttore di CYP3A, può ridurre in misura significativa le concentrazioni plasmatiche di cobicistat ed elvitegravir, con possibile perdita dell'effetto terapeutico e sviluppo di resistenza.</p> <p>Carbamazepina: AUC: ↑ 43% C_{min}: ↑ 51% C_{max}: ↑ 40%</p> <p>Elvitegravir: AUC: ↓ 69% C_{min}: ↓ 97% C_{max}: ↓ 45%</p> <p>Cobicistat: AUC: ↓ 84% C_{min}: ↓ 90% C_{max}: ↓ 72%</p> <p>Carbamazepina-10,11-epossido: AUC: ↓ 35% C_{min}: ↓ 41% C_{max}: ↓ 27%</p>	È controindicata la co-somministrazione di Stribild con carbamazepina, fenobarbital o fenitoina (vedere paragrafo 4.3).
BETA AGONISTI PER VIA INALATORIA		
Salmeterolo	<p>Interazione non studiata con nessuno dei componenti di Stribild.</p> <p>La co-somministrazione con Stribild può aumentare le concentrazioni plasmatiche di salmeterolo, con possibili reazioni severe e/o potenzialmente fatali.</p>	È sconsigliata la co-somministrazione di salmeterolo e Stribild.

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del farmaco Variazione percentuale media di AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Stribild
INIBITORI DELLA HMG CO-A REDUTTASI		
Rosuvastatina (10 mg singola dose)/Elvitegravir (150 mg singola dose)/Cobicistat (150 mg singola dose)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Rosuvastatina: AUC: ↑ 38% C _{min} : N/A C _{max} : ↑ 89%	In caso di co-somministrazione con elvitegravir e cobicistat, le concentrazioni di rosuvastatina aumentano temporaneamente. In caso di co-somministrazione di rosuvastatina e Stribild, non sono necessari adattamenti posologici.
Atorvastatina (10 mg singola dose)/ Elvitegravir (150 mg una volta al giorno)/Cobicistat (150 mg una volta al giorno)/Emtricitabina (200 mg una volta al giorno)/Tenofovir Alafenamide (10 mg una volta al giorno)	Atorvastatina: AUC: ↑160% C _{min} : NC C _{max} : ↑132% Elvitegravir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	In caso di co-somministrazione con elvitegravir e cobicistat, le concentrazioni di atorvastatina risultano aumentate. Iniziare con la minore dose possibile di atorvastatina con un attento monitoraggio in caso di co-somministrazione con Stribild.
Pitavastatina	Interazione non studiata con nessuno dei componenti di Stribild. In caso di co-somministrazione con elvitegravir e cobicistat, le concentrazioni di pitavastatina possono aumentare.	Si usi cautela in caso di co-somministrazione di Stribild con pitavastatina.
Pravastatina Fluvastatina	Interazione non studiata con nessuno dei componenti di Stribild. In caso di co-somministrazione con elvitegravir e cobicistat, si ritiene che le concentrazioni di questi inibitori della HMG Co-A reduttasi aumentino temporaneamente.	In caso di co-somministrazione con Stribild, non sono necessari adattamenti posologici.
Lovastatina Simvastatina	Interazione non studiata con nessuno dei componenti di Stribild.	È controindicata la co-somministrazione di Stribild con lovastatina e simvastatina (vedere paragrafo 4.3).
INIBITORI DELLA FOSFODIESTERASI DI TIPO 5 (PDE-5)		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Interazione non studiata con nessuno dei componenti di Stribild. Gli inibitori della PDE-5 sono metabolizzati principalmente da CYP3A. La co-somministrazione con Stribild può aumentare le concentrazioni plasmatiche di sildenafil e tadalafil, con possibili reazioni avverse associate agli inibitori della PDE-5.	È controindicata la co-somministrazione di Stribild e sildenafil per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare In caso di co-somministrazione di Stribild con tadalafil per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare, si usi cautela e si consideri una riduzione della dose . Per il trattamento della disfunzione erettile, si raccomanda la co-somministrazione con Stribild di una singola dose di sildenafil non superiore a 25 mg in 48 ore, di vardenafil non superiore a 2,5 mg in 72 ore o di tadalafil non superiore a 10 mg in 72 ore.

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del farmaco Variazione percentuale media di AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Stribild
ANTIDEPRESSIVI		
Escitalopram Trazodone	Interazione non studiata con nessuno dei componenti di Stribild. In caso di co-somministrazione con cobicistat, le concentrazioni di trazodone possono aumentare.	Si raccomanda un'attenta titolazione della dose dell'antidepressivo e il monitoraggio della risposta all'antidepressivo.
IMMUNOSOPPRESSIVI		
Ciclosporina Sirolimus Tacrolimus	Interazione non studiata con nessuno dei componenti di Stribild. In caso di co-somministrazione con cobicistat, le concentrazioni di questi immunosoppressivi possono aumentare.	Durante la co-somministrazione con Stribild, si raccomanda il monitoraggio terapeutico.
SEDATIVI/IPNOTICI		
Buspirone Clorazepato Diazepam Estazolam Flurazepam Midazolam orale Triazolam Zolpidem	Interazione non studiata con nessuno dei componenti di Stribild. Midazolam e triazolam sono metabolizzati principalmente da CYP3A. La co-somministrazione con Stribild può aumentare le concentrazioni plasmatiche di questi medicinali, con possibili reazioni severe e/o potenzialmente fatali.	È controindicata la co- somministrazione di Stribild con midazolam orale e triazolam (vedere paragrafo 4.3). Con altri sedativi/ipnotici può essere necessario ridurre la dose e si raccomanda il monitoraggio delle concentrazioni.
ANTI-GOTTA		
Colchicina	Interazione non studiata con nessuno dei componenti di Stribild. La co-somministrazione con Stribild può aumentare le concentrazioni plasmatiche di questo medicinale.	Può essere necessario ridurre la dose di colchicina. Nei pazienti con compromissione renale o epatica, Stribild non deve essere co-somministrato con colchicina.

N/A = non pertinente

NC = non calcolato

DOAC = anticoagulante orale diretto

¹ In caso di dati disponibili da studi di interazione farmacologica.

² Studi condotti con elvitegravir potenziato con ritonavir.

³ Medicinali di classi per le quali si prevedono interazioni simili.

⁴ Studio condotto con Stribild.

⁵ Il principale metabolita circolante di sofosbuvir.

⁶ Studio condotto con aggiunta di voxilaprevir 100 mg per raggiungere l'esposizione a voxilaprevir prevista nei pazienti con infezione da HCV.

⁷ Studio condotto con emtricitabina/tenofovir disoproxil + darunavir (800 mg) + ritonavir (100 mg).

⁸ Studio condotto con la compressa di associazione a dose fissa di elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamide.

Studi condotti con altri medicinali

Sulla base degli studi di interazione farmacologica condotti con i componenti di Stribild, non sono state osservate o non si prevedono interazioni farmacologiche clinicamente significative tra i componenti di Stribild e i seguenti medicinali: entecavir, famciclovir, famotidina, omeprazolo, ribavirina e sertralina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne potenzialmente fertili/contraccezione negli uomini e nelle donne

L'uso di Stribild deve essere accompagnato dall'uso di contraccettivi efficaci (vedere paragrafo 4.5).

Gravidanza

I dati relativi all'uso di Stribild in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato (meno di 300 gravidanze esposte). Tuttavia, un elevato numero di dati in donne in gravidanza (oltre 1.000 gravidanze esposte) indica che emtricitabina e tenofovir disoproxil non causano malformazioni o tossicità fetale/neonatale.

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

È stato evidenziato che il trattamento con cobicistat ed elvitegravir, durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza, riduce l'esposizione a elvitegravir (vedere paragrafo 5.2). I livelli di cobicistat diminuiscono e potrebbero non fornire un potenziamento sufficiente. La notevole riduzione dell'esposizione a elvitegravir può determinare il fallimento virologico e un aumento del rischio di trasmissione dell'infezione da HIV da madre a figlio. Pertanto, la terapia con Stribild non deve essere iniziata durante la gravidanza e le donne che, durante la terapia con Stribild, risultano essere in stato di gravidanza devono passare a un regime alternativo (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Allattamento

Non è noto se elvitegravir o cobicistat siano escreti nel latte materno. È stato dimostrato che emtricitabina e tenofovir sono escreti nel latte materno. In studi sugli animali è stato dimostrato che elvitegravir, cobicistat e tenofovir sono escreti nel latte. Esistono informazioni insufficienti relative agli effetti di elvitegravir, cobicistat, emtricitabina e tenofovir disoproxil su neonati/lattanti. Pertanto, Stribild non deve essere usato durante l'allattamento.

Per evitare la trasmissione del virus HIV al neonato, si raccomanda che le donne infette da HIV non allattino i propri neonati, in nessuna circostanza.

Fertilità

Non sono disponibili dati sull'effetto di Stribild sulla fertilità negli esseri umani. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi di elvitegravir, cobicistat, emtricitabina o tenofovir disoproxil sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Stribild non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, i pazienti devono essere informati che sono stati riportati episodi di capogiro, fatica e insonnia durante il trattamento con Stribild.

4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza

Le reazioni più frequentemente riportate, considerate possibilmente o probabilmente correlate a Stribild in studi clinici condotti su pazienti adulti *naïve* al trattamento fino alla 144^a settimana, sono state nausea (16%) e diarrea (12%).

Le reazioni avverse a Stribild più frequentemente riportate fino alla 48^a settimana negli studi clinici condotti su pazienti adulti con soppressione virologica sono state nausea (da 3% a 5%) e fatica (6%).

Nei pazienti che assumono tenofovir disoproxil, sono stati riportati, quali eventi rari, compromissione renale, insufficienza renale ed eventi non comuni di tubulopatia renale prossimale (inclusa la sindrome di Fanconi), che talvolta inducono alterazioni delle ossa (e raramente fratture). Il monitoraggio della funzione renale è raccomandato nei pazienti che assumono Stribild (vedere paragrafo 4.4).

Nei pazienti co-infetti con HIV e HBV, l'interruzione della terapia con Stribild può essere associata a severe esacerbazioni acute dell'epatite (vedere paragrafo 4.4).

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

Le reazioni avverse a Stribild, osservate negli studi clinici di fase 3 GS-US-236-0102 e GS-US-236-0103 e le reazioni avverse al trattamento con emtricitabina e tenofovir disoproxil se utilizzati con altri antiretrovirali, osservate in studi clinici e nell'esperienza successiva all'immissione in commercio, sono di seguito elencate nella Tabella 2, suddivise per classificazione per organi e sistemi e secondo la più alta frequenza osservata. All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità. Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) o raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$).

Tabella 2: Tabella di sintesi delle reazioni avverse associate a Stribild sulla base degli studi di fase 3 GS-US-236-0102 e GS-US-236-0103 e delle reazioni avverse al trattamento con emtricitabina e tenofovir disoproxil se utilizzati con altri antiretrovirali, osservate in studi clinici e nell'esperienza successiva all'immissione in commercio

Frequenza	Reazione avversa
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico:</i>	
Comune:	neutropenia ¹
Non comune:	anemia ^{1,2}
<i>Disturbi del sistema immunitario:</i>	
Comune:	reazione allergica ¹
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione:</i>	
Molto comune:	ipofosfatemia ^{1,3}
Comune:	iperlicemia ¹ , ipertrigliceridemia ¹ , diminuzione dell'appetito
Non comune:	ipokaliemia ^{1,3}
Raro:	acidosi lattica ¹
<i>Disturbi psichiatrici:</i>	
Comune:	insonnia, sogni anomali
Non comune:	idea suicida e tentato suicidio (in pazienti con precedenti di depressione o malattia psichiatrica), depressione
<i>Patologie del sistema nervoso:</i>	
Molto comune:	cefalea, capogiro
<i>Patologie gastrointestinali:</i>	
Molto comune:	diarrea, vomito, nausea
Comune:	aumento dell'amilasi inclusa elevata amilasi pancreatica ¹ , aumento della lipasi sierica ¹ , dolore addominale, dispepsia, stipsi, distensione addominale ¹ , flatulenza
Non comune:	pancreatite ¹
<i>Patologie epatobiliari:</i>	
Comune:	aumento delle transaminasi ¹ , iperbilirubinemia ¹
Raro:	steatosi epatica ¹ , epatite ¹
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:</i>	
Molto comune:	eruzione cutanea
Comune:	eruzione cutanea vescicolo-bollosa ¹ , eruzione cutanea pustolosa ¹ , eruzione cutanea maculo-papulare ¹ , prurito ¹ , orticaria ¹ , alterazione del colore della pelle (iperpigmentazione) ^{1,2}
Non comune:	angioedema ¹
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:</i>	
Molto comune:	creatinchinasi elevata ¹
Non comune:	rabdomiolisi ^{1,3} , debolezza muscolare ^{1,3}
Raro:	osteomalacia (che si è manifestata come dolore osseo e raramente ha contribuito a fratture) ^{1,3,5} , miopatia ^{1,3}
<i>Patologie renali e urinarie:</i>	
Comune:	aumento della creatinina ematica ⁴

Frequenza	Reazione avversa
Non comune:	insufficienza renale ⁴ , tubulopatia renale prossimale inclusa la sindrome di Fanconi acquisita ⁴ , proteinuria
Raro:	necrosi tubulare acuta ¹ , nefrite (inclusa nefrite interstiziale acuta) ^{1,5} , diabete insipido nefrogenico ¹
<i>Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione:</i>	
Molto comune:	astenia ¹
Comune:	dolore ¹ , fatica

¹ Questa reazione avversa non è stata osservata negli studi clinici di fase 3 condotti con Stribild, bensì identificata negli studi clinici o nell'esperienza successiva all'immissione in commercio per emtricitabina o tenofovir disoproxil se utilizzato con altri antiretrovirali.

² Nei pazienti pediatrici si è osservata comunemente anemia e molto comunemente alterazioni del colore cutaneo (aumento della pigmentazione) quando trattati con emtricitabina.

³ Questa reazione avversa può comparire come conseguenza di una tubulopatia renale prossimale. In assenza di tale condizione non viene considerata correlata a tenofovir disoproxil.

⁴ Per maggiori dettagli vedere paragrafo 4.8, Descrizione di alcune reazioni avverse.

⁵ Questa reazione avversa è stata identificata con la sorveglianza successiva all'immissione in commercio per emtricitabina o tenofovir disoproxil ma non è stata osservata, per emtricitabina, durante gli studi clinici randomizzati e controllati negli adulti o nella popolazione pediatrica HIV o, per tenofovir disoproxil, negli studi clinici randomizzati, controllati o nei programmi di accesso allargato. La frequenza è stata valutata mediante un calcolo statistico basato sul numero totale di pazienti esposti ad emtricitabina durante gli studi clinici randomizzati controllati (n = 1.563) o tenofovir disoproxil durante gli studi clinici randomizzati controllati e i programmi di accesso allargato (n = 7.319).

Descrizione di alcune reazioni avverse

Compromissione renale

La tubulopatia renale prossimale si è generalmente risolta o è migliorata in seguito a interruzione del trattamento con tenofovir disoproxil. In alcuni pazienti, tuttavia, la riduzione della *clearance* della creatinina non si è risolta completamente malgrado l'interruzione del trattamento con tenofovir disoproxil. Nei pazienti a rischio di compromissione renale (come i pazienti con fattori di rischio renali al basale, malattia da HIV in stato avanzato o i pazienti che assumono contemporaneamente medicinali nefrotossici) è più probabile che il ripristino della funzione renale sia incompleto malgrado l'interruzione del trattamento con tenofovir disoproxil (vedere paragrafo 4.4).

Negli studi clinici condotti con Stribild per 144 settimane, 13 (1,9%) soggetti del gruppo Stribild (n = 701) e 8 (2,3%) soggetti del gruppo ATV/r+FTC/tenofovir disoproxil (n = 355) hanno interrotto l'assunzione del medicinale sperimentale a causa di una reazione avversa renale. Di queste interruzioni, 7 nel gruppo Stribild e 1 nel gruppo ATV/r+FTC/tenofovir disoproxil si sono verificate nelle prime 48 settimane. I tipi di reazioni avverse renali osservate con Stribild sono stati analoghi a quanto osservato in precedenza con tenofovir disoproxil. In quattro (0,6%) soggetti trattati con Stribild, i risultati delle analisi di laboratorio sono diventati compatibili con una tubulopatia prossimale, che ha portato all'interruzione di Stribild nelle prime 48 settimane. Dalla 48^a settimana alla 144^a settimana non sono stati segnalati altri casi di disfunzione tubolare renale prossimale. Due dei quattro soggetti presentavano compromissione renale (cioè *clearance* stimata della creatinina inferiore a 70 mL/min) al basale. Le analisi di laboratorio di questi 4 soggetti con evidenza di tubulopatia prossimale sono migliorate, senza conseguenze cliniche, dopo l'interruzione di Stribild, ma non si sono normalizzate completamente in tutti i soggetti. In tre (0,8%) soggetti trattati con ATV/r+FTC/tenofovir disoproxil, i risultati delle analisi di laboratorio sono diventati compatibili con una disfunzione tubolare renale prossimale, che ha portato all'interruzione di ATV/r+FTC/tenofovir disoproxil dopo 96 settimane (vedere paragrafo 4.4).

È stato dimostrato che la componente cobicistat di Stribild riduce la *clearance* della creatinina a causa dell'inibizione della secrezione tubolare della creatinina, senza compromettere la funzione glomerulare renale. Negli studi GS-US-236-0102 e GS-US-236-0103, la riduzione della *clearance* stimata della creatinina si è manifestata precocemente durante il trattamento con Stribild e, successivamente, si è stabilizzata. La variazione media della velocità stimata di filtrazione glomerulare (eGFR) con il metodo di Cockcroft-Gault dopo 144 settimane di trattamento è stata $-14,0 \pm 16,6$ mL/min per Stribild, $-1,9 \pm 17,9$ mL/min per EFV/FTC/tenofovir disoproxil e $-9,8 \pm 19,4$ mL/min per ATV/r+FTC/tenofovir disoproxil.

Acidosi lattica

Sono stati riportati casi di acidosi lattica con la somministrazione di tenofovir disoproxil da solo o in combinazione con altri antiretrovirali. I pazienti con fattori predisponenti, come i pazienti con malattia epatica scompensata o pazienti che stanno assumendo medicinali concomitanti noti per indurre l'acidosi lattica, sono a rischio maggiore di sviluppare acidosi lattica grave durante il trattamento con tenofovir disoproxil, inclusi esiti fatali.

Parametri metabolici

Durante la terapia antiretrovirale il peso e i livelli ematici dei lipidi e del glucosio possono aumentare (vedere paragrafo 4.4).

Sindrome da riattivazione immunitaria

In pazienti affetti da HIV, con grave deficienza immunitaria al momento dell'inizio della CART, può insorgere una reazione infiammatoria a infezioni opportunistiche asintomatiche o residuali. Sono state segnalate anche malattie autoimmuni (come la malattia di Graves e l'epatite autoimmune). Tuttavia, il tempo per la comparsa di tali patologie è risultato più variabile e questi eventi possono manifestarsi molti mesi dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Osteonecrosi

Casi di osteonecrosi sono stati osservati soprattutto in pazienti con fattori di rischio generalmente noti, malattia da HIV in stadio avanzato e/o esposti per lungo tempo alla CART. La frequenza di tali casi è sconosciuta (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

Studi con Stribild

La sicurezza di Stribild in 50 pazienti pediatrici di età compresa tra 12 e < 18 anni con infezione da HIV-1 *naïve* al trattamento, è stata valutata per 48 settimane in uno studio clinico in aperto (GS-US-236-0112, vedere paragrafo 5.1). In questo studio, il profilo di sicurezza di Stribild era simile a quello degli adulti (vedere paragrafo 4.8, *Tabella di sintesi delle reazioni avverse*). Tra i 50 pazienti pediatrici che hanno ricevuto Stribild, la BMD media è aumentata dal basale alla 48[°] Settimana, + 0,68% per il tratto lombare della colonna vertebrale e + 0,77% per il corpo totale testa esclusa. Le variazioni medie dal basale nei punteggi Z per la BMD (aggiustati per altezza/età) sono state pari a -0,09 per il tratto lombare della colonna vertebrale e -0,12 per il corpo totale testa esclusa alla 48[°] Settimana.

Studi con emtricitabina

La valutazione delle reazioni avverse correlate all'emtricitabina si basa sull'esperienza maturata in tre studi pediatrici (n=169) in cui sono stati trattati pazienti pediatrici con infezione da HIV *naïve* al trattamento (n=123) e con esperienza di trattamento (n=46) di età compresa tra 4 mesi e 18 anni trattati con emtricitabina in associazione ad altri agenti antiretrovirali. Oltre alle reazioni avverse riportate negli adulti, anemia (9,5%) e alterazione del colore della pelle (31,8%) si sono verificate più frequentemente negli studi clinici condotti su pazienti pediatrici rispetto agli adulti (vedere paragrafo 4.8, *Tabella di sintesi delle reazioni avverse*).

Studi con tenofovir disoproxil

La valutazione delle reazioni avverse correlate a tenofovir disoproxil si basa su due studi randomizzati (studi GS-US-104-0321 e GS-US-104-0352) in 184 pazienti pediatrici con infezione da HIV-1 (di età compresa tra 2 e < 18 anni) che hanno ricevuto un trattamento con tenofovir disoproxil (n=93) o placebo/confronto attivo (n=91) in associazione con altri agenti antiretrovirali per 48 settimane (vedere paragrafo 5.1). Le reazioni avverse osservate nei pazienti pediatrici trattati con tenofovir disoproxil sono state coerenti con quelle osservate negli studi clinici di tenofovir disoproxil negli adulti (vedere paragrafi 4.8 *Tabella di sintesi delle reazioni avverse* e 5.1).

Nei pazienti pediatrici sono state segnalate riduzioni nella BMD. Negli adolescenti con infezione da HIV-1 (di età compresa tra 12 e < 18 anni), i punteggi Z per la BMD osservati nei soggetti che hanno ricevuto tenofovir disoproxil sono stati inferiori a quelli osservati nei soggetti che avevano ricevuto

placebo. Nei bambini con infezione da HIV-1 (di età compresa tra 2 e 15 anni), i punteggi Z per la BMD osservati nei soggetti che sono passati a tenofovir disoproxil sono stati inferiori a quelli osservati nei soggetti che sono rimasti con il loro regime contenente stavudina o zidovudina (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Nello studio GS-US-104-0352, 89 pazienti pediatriche di età media pari a 7 anni (intervallo da 2 a 15 anni) sono stati esposti a tenofovir disoproxil per un periodo mediano di 331 settimane. Otto degli 89 pazienti (9,0%) hanno interrotto il farmaco in studio a causa di eventi avversi renali. Cinque soggetti (5,6%) hanno avuto risultati delle analisi di laboratorio clinicamente coerenti con una tubulopatia renale prossimale, 4 dei quali hanno interrotto la terapia con tenofovir disoproxil. Sette pazienti hanno presentato valori di tasso di filtrazione glomerulare (GFR) stimato tra 70 e 90 mL/min/1,73 m². Tra questi, 3 pazienti hanno manifestato una riduzione clinicamente significativa del GFR stimato durante la terapia che è migliorata dopo l'interruzione di tenofovir disoproxil.

Non sono disponibili dati sufficienti per i bambini di età inferiore a 12 anni. Stribild non è raccomandato in questa popolazione di pazienti (vedere paragrafo 4.2).

Altre popolazioni speciali

Pazienti con compromissione renale

Dal momento che tenofovir disoproxil può causare tossicità renale, si raccomanda il monitoraggio stretto della funzione renale negli adulti con compromissione renale trattati con Stribild (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.2). L'uso di Stribild non è raccomandato nei pazienti pediatriche con compromissione renale (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Esacerbazioni dell'epatite dopo interruzione del trattamento

Nei pazienti infetti da HIV con co-infezione da HBV, dopo interruzione del trattamento, sono comparse evidenze cliniche e di laboratorio di epatite (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio è necessario monitorare il paziente per rilevare eventuali segni di tossicità (vedere paragrafo 4.8) e, all'occorrenza, applicare l'usuale terapia di supporto.

Non esiste alcun antidoto specifico in caso di sovradosaggio di Stribild. Essendo altamente legati alle proteine plasmatiche, è improbabile che elvitegravir e cobicistat vengano rimossi in misura significativa con l'emodialisi o la dialisi peritoneale. Fino al 30% della dose di emtricitabina e approssimativamente fino al 10% della dose di tenofovir possono essere eliminate per emodialisi. Non è noto se emtricitabina possa essere eliminata per dialisi peritoneale.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antivirali per uso sistemico; antivirali per il trattamento delle infezioni da HIV, associazioni. Codice ATC: J05AR09

Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici

Elvitegravir è un inibitore dell'attività di *strand transfer* dell'integrasi dell'HIV-1 (*integrase strand transfer inhibitor*, INSTI). L'integrasi è un enzima codificato dall'HIV-1 necessario per la replicazione virale. L'inibizione dell'integrasi previene l'integrazione del DNA dell'HIV-1 nel DNA genomico dell'ospite, bloccando la formazione del provirus HIV-1 e la propagazione dell'infezione virale.

Cobicistat è un inibitore selettivo non reattivo dei citocromi P450 della sottofamiglia CYP3A. L'inibizione del metabolismo mediato da CYP3A da parte di cobicistat aumenta l'esposizione sistemica dei substrati CYP3A, come elvitegravir, nei quali la biodisponibilità è limitata e l'emivita è ridotta dal metabolismo CYP3A-dipendente.

Emtricitabina è un analogo nucleosidico della citidina. Tenofovir disoproxil viene convertito *in vivo* nella sostanza attiva tenofovir, che è un analogo nucleosidico monofosfato (nucleotide) dell'adenosina monofosfato. Sia emtricitabina che tenofovir hanno un'attività specifica nei confronti del virus dell'immunodeficienza umana (HIV-1 e HIV-2) e del virus dell'epatite B.

Emtricitabina e tenofovir sono fosforilati dagli enzimi cellulari per formare rispettivamente emtricitabina trifosfato e tenofovir difosfato. Studi *in vitro* hanno dimostrato che sia emtricitabina che tenofovir possono essere completamente fosforilati quando combinati insieme nelle cellule. Emtricitabina trifosfato e tenofovir difosfato inibiscono competitivamente la trascrittasi inversa dell'HIV-1, provocando l'interruzione della catena del DNA.

Sia emtricitabina trifosfato che tenofovir difosfato sono deboli inibitori delle DNA polimerasi dei mammiferi e non vi è stata evidenza di tossicità per i mitocondri né *in vitro* né *in vivo*.

Attività antivirale *in vitro*

Le associazioni di due medicinali e l'associazione tripla di elvitegravir, emtricitabina e tenofovir mostrano un'attività sinergica nelle colture cellulari. L'attività antivirale sinergica è stata mantenuta per elvitegravir, emtricitabina e tenofovir in presenza di cobicistat. Con nessuna di queste associazioni è stato osservato un antagonismo.

L'attività antivirale di elvitegravir nei confronti di isolati clinici e di laboratorio di HIV-1, è stata valutata in cellule linfoblastoidi, in monociti/macrofagi e in linfociti del sangue periferico e i valori di concentrazione efficace al 50% (CE₅₀) sono stati compresi nell'intervallo 0,02-1,7 nM. Elvitegravir ha mostrato attività antivirale in colture cellulari nei confronti dei cladi A, B, C, D, E, F, G e O di HIV-1 (valori di CE₅₀ compresi tra 0,1 e 1,3 nM) e ha mostrato attività nei confronti di HIV-2 (CE₅₀ di 0,53 nM).

Cobicistat non possiede un'attività anti-HIV rilevabile e non antagonizza né aumenta l'effetto antivirale di elvitegravir, emtricitabina o tenofovir.

L'attività antivirale di emtricitabina nei confronti di isolati clinici e di laboratorio di HIV-1, è stata valutata in linee cellulari linfoblastoidi, nella linea cellulare MAGI-CCR5 e in cellule mononucleate del sangue periferico. I valori CE₅₀ per emtricitabina sono stati compresi nell'intervallo 0,0013-0,64 µM. Emtricitabina ha mostrato attività antivirale in colture cellulari nei confronti dei cladi A, B, C, D, E, F e G di HIV-1 (valori di CE₅₀ compresi tra 0,007 e 0,075 µM) e ha mostrato attività ceppo-specifica nei confronti di HIV-2 (valori di CE₅₀ compresi tra 0,007 e 1,5 µM).

L'attività antivirale di tenofovir nei confronti di isolati clinici e di laboratorio di HIV-1, è stata valutata in linee cellulari linfoblastoidi, in monociti/macrofagi primari e in linfociti del sangue periferico. I valori di CE₅₀ per tenofovir erano compresi nell'intervallo 0,04-8,5 µM. Tenofovir ha mostrato attività antivirale in colture cellulari nei confronti dei clade A, B, C, D, E, F, G e O di HIV-1 (valori di CE₅₀ compresi tra 0,5 e 2,2 µM) e ha mostrato attività ceppo-specifica nei confronti di HIV-2 (valori di CE₅₀ compresi tra 1,6 e 5,5 µM).

Resistenza

In colture cellulari

In vitro e nell'HIV-1 di alcuni pazienti è stata osservata resistenza a emtricitabina o tenofovir a causa dello sviluppo della sostituzione M184V o M184I associata a resistenza a emtricitabina nella trascrittasi inversa o della sostituzione K65R associata a resistenza a tenofovir nella trascrittasi inversa. Inoltre, è stata selezionata clinicamente da tenofovir disoproxil una sostituzione K70E nella trascrittasi inversa dell'HIV-1, che ha determinato una ridotta suscettibilità di basso livello ad abacavir, emtricitabina, tenofovir e lamivudina.

I virus resistenti a emtricitabina con sostituzione M184V/I hanno presentato resistenza crociata alla lamivudina, ma hanno mantenuto la sensibilità alla didanosina, stavudina, tenofovir e zidovudina. La sostituzione K65R può essere anche selezionata da abacavir, stavudina o didanosina e risultare in una ridotta suscettibilità a questi agenti più lamivudina, emtricitabina e tenofovir. Tenofovir disoproxil deve essere evitato in pazienti con HIV-1 che presentano la sostituzione K65R.

Nei pazienti, l'HIV-1 che presenta 3 o più mutazioni associate ad analoghi della timidina (TAMs) che includono sia le mutazioni M41L o L210W della trascrittasi inversa ha dimostrato ridotta suscettibilità al tenofovir disoproxil.

Isolati di HIV-1 con suscettibilità ridotta a elvitegravir sono stati selezionati in colture cellulari. La ridotta suscettibilità a elvitegravir è stata più comunemente associata alle sostituzioni dell'integrasi T66I, E92Q e Q148R. Le altre sostituzioni dell'integrasi, osservate nella selezione di colture cellulari, comprendono H51Y, F121Y, S147G, S153Y, E157Q e R263K. Negli HIV-1 con le sostituzioni T66A/K, Q148H/K e N155H selezionate con raltegravir è stata evidenziata una resistenza crociata a elvitegravir. Le mutazioni primarie per raltegravir/elvitegravir non hanno effetto sulla suscettibilità *in vitro* di dolutegravir come singole mutazioni, e anche la presenza aggiuntiva di mutazioni secondarie (tranne Q148) non determina variazioni rilevanti in esperimenti con mutanti sito specifici.

Non è possibile dimostrare lo sviluppo della resistenza a cobicistat nell'HIV *in vitro*, a causa della sua mancata attività antivirale.

Una resistenza crociata notevole è stata osservata nella maggior parte degli isolati di HIV-1 resistenti a elvitegravir con raltegravir e in isolati resistenti a emtricitabina con lamivudina. I pazienti che non hanno risposto al trattamento con Stribild e che hanno manifestato HIV-1 con sostituzioni emergenti associate a resistenza a Stribild hanno presentato virus rimasti suscettibili a tutti i PI, NNRTI e alla maggior parte degli altri NRTI.

In pazienti naïve al trattamento

In un'analisi combinata di pazienti *naïve* al trattamento con antiretrovirali che hanno ricevuto Stribild negli studi di fase 3 GS-US-236-0102 e GS-US-236-0103 fino alla 144^a settimana, l'analisi genotipica è stata effettuata su campioni di HIV-1 plasmatico isolati da tutti i pazienti con fallimento virologico confermato o con HIV-1 RNA > 400 copie/mL al fallimento virologico alla 48^a settimana, alla 96^a settimana, alla 144^a settimana o al momento dell'interruzione prematura del trattamento. Alla 144^a settimana, lo sviluppo di una o più sostituzioni primarie, associate a resistenza a elvitegravir, emtricitabina o tenofovir, è stato osservato in 18 dei 42 pazienti con dati genotipici valutabili negli isolati al basale e dopo fallimento del trattamento con Stribild (2,6%, 18/701 pazienti). Dei 18 pazienti che hanno sviluppato resistenza virale, 13 casi si sono verificati entro la 48^a settimana, 3 casi si sono verificati tra la 48^a settimana e la 96^a settimana e 2 si sono verificati tra la 96^a settimana e la 144^a settimana. Le sostituzioni sono state M184V/I (n = 17) e K65R (n = 5) nella trascrittasi inversa e E92Q (n = 9), N155H (n = 5), Q148R (n = 3), T66I (n = 2) e T97A (n = 1) nell'integrasi. Altre sostituzioni dell'integrasi, verificatesi ciascuna in casi singoli in aggiunta a una sostituzione primaria associata a resistenza a INSTI, sono state H51Y, L68V, G140C, S153A, E157Q e G163R. La maggior parte dei pazienti che hanno sviluppato sostituzioni associate a resistenza a elvitegravir ha sviluppato sia sostituzioni associate a resistenza a emtricitabina, sia sostituzioni associate a resistenza a elvitegravir. All'analisi fenotipica degli isolati ottenuti da pazienti della popolazione di analisi della resistenza, 13 pazienti (31%) hanno presentato isolati di HIV-1 con suscettibilità ridotta a elvitegravir, 17 pazienti

(40%) hanno presentato una ridotta suscettibilità a emtricitabina e 2 pazienti (5%) hanno presentato una ridotta suscettibilità a tenofovir.

Nello Studio GS-US-236-0103, 27 pazienti trattati con Stribild hanno presentato HIV-1 con la sostituzione K103N associata a NNRTI nella trascrittasi inversa al basale e un successo virologico (82% alla 144^a settimana) simile alla popolazione complessiva (78%), senza resistenze emergenti a elvitegravir, emtricitabina o tenofovir nell'HIV-1.

In pazienti con soppressione virologica

Non sono state riscontrate resistenze emergenti verso Stribild negli studi clinici condotti su pazienti con soppressione virologica provenienti da un regime contenente un inibitore della proteasi potenziato con ritonavir (PI+RTV) (studio GS-US-236-0115), un NNRTI (studio GS-US-236-0121) o raltegravir (RAL) (studio GS-US-236-0123).

Venti pazienti inclusi in questi studi che sono passati a Stribild presentavano la sostituzione K103N associata a NNRTI nel genotipo storico prima dell'inizio della terapia antiretrovirale iniziale. Diciotto di questi 20 pazienti hanno mantenuto la soppressione virologica per 48 settimane. A causa di violazioni del protocollo, due pazienti con sostituzioni K103N storiche hanno interrotto prematuramente lo studio con HIV-1 RNA < 50 copie/mL.

Esperienza clinica

L'efficacia di Stribild in pazienti adulti infetti da HIV-1 *naïve* al trattamento è basata sull'analisi dei dati alla 144^a settimana dei 2 studi randomizzati di fase 3 in doppio cieco, con controllo attivo, GS-US-236-0102 e GS-US-236-0103 (n = 1.408). L'efficacia di Stribild in pazienti adulti infetti da HIV-1 con soppressione virologica è basata sull'analisi dei dati a 48 settimane di due studi randomizzati, in aperto (studi GS-US-236-0115 e GS-US-236-0121) e di uno studio in aperto con un unico gruppo (studio GS-US-236-0123) (n = 910; 628 ricevevano Stribild).

Pazienti adulti infetti da HIV-1 naïve al trattamento

Nello Studio GS-US-236-0102, i pazienti adulti infetti da HIV-1 *naïve* al trattamento con terapia antiretrovirale hanno ricevuto una volta al giorno Stribild oppure l'associazione a dose fissa di EFV/FTC/tenofovir disoproxil. Nello Studio GS-US-236-0103, i pazienti adulti infetti da HIV-1 *naïve* al trattamento con terapia antiretrovirale hanno ricevuto una volta al giorno Stribild oppure atazanavir potenziato con ritonavir (ATV/r) più un'associazione a dose fissa di emtricitabina (FTC)/tenofovir disoproxil. Per entrambi gli studi, alla 48^a settimana è stata determinata la percentuale di risposta virologica in entrambi i bracci di trattamento. La risposta virologica è stata definita come il raggiungimento di una carica virale non rilevabile (< 50 HIV-1 RNA copie/mL, analisi snapshot).

Le caratteristiche al basale e gli esiti del trattamento per entrambi gli Studi GS-US-236-0102 e GS-US-236-0103 sono riportati, rispettivamente, nelle tabelle 3 e 4.

Tabella 3: Caratteristiche demografiche e al basale dei soggetti adulti infetti da HIV-1, *naïve* al trattamento antiretrovirale, negli studi GS-US-236-0102 e GS-US-236-0103

	Studio GS-US-236-0102		Studio GS-US-236-0103	
	Stribild n = 348	EFV/FTC/ tenofovir disoproxil n = 352	Stribild n = 353	ATV/r + FTC/ tenofovir disoproxil n = 355
Caratteristiche demografiche				
Età media, anni (intervallo)	38,0 (18-67)		38,0 (19-72)	
Sesso				
Maschile	89%		90%	
Femminile	11%		10%	
Etnia				
Bianchi	63%		74%	

	Studio GS-US-236-0102		Studio GS-US-236-0103	
	Stribild n = 348	EFV/FTC/ tenofovir disoproxil n = 352	Stribild n = 353	ATV/r + FTC/ tenofovir disoproxil n = 355
Americani neri/africani	28%		17%	
Asiatici	2%		5%	
Altro	7%		4%	
Caratteristiche della malattia al basale^a				
HIV-1 RNA plasmatico medio al basale (intervallo) log ₁₀ copie/mL	4,8 (2,6-6,5)		4,8 (1,7-6,6)	
Percentuale di soggetti con carica virale > 100.000 copie/mL	33		40	
Conta media al basale delle cellule CD4+ (intervallo), x 10 ⁶ cellule/L	386 (3-1.348)		370 (5-1.132)	
Percentuale di soggetti con conta delle cellule CD4+ ≤ 200 cellule/mm ³	13		13	

a Pazienti stratificati per HIV-1 RNA al basale in entrambi gli studi.

Tabella 4: Esito virologico del trattamento randomizzato negli studi GS-US-236-0102 e GS-US-236-0103 alla 48^a settimana (analisi snapshot)^a e alla 144^a settimana^b

	48 ^a Settimana				144 ^a Settimana			
	Studio GS-US-236-0102		Studio GS-US-236-0103		Studio GS-US-236-0102		Studio GS-US-236-0103	
	Stribild n = 348	EFV/ FTC/ tenofovir disoproxil n = 352	Stribild n = 353	ATV/r + FTC/ tenofovir disoproxil n = 355	Stribild n = 348	EFV/ FTC/ tenofovir disoproxil n = 352	Stribild n = 353	ATV/r + FTC/ tenofovir disoproxil n = 355
Successo virologico HIV-1 RNA < 50 copie/mL	88%	84%	90%	87%	80%	75%	78%	75%
Differenza di trattamento	3,6% (95% CI = -1,6%, 8,8%)		3,0% (95% CI = -1,9%, 7,8%)		4,9% (95% CI = -1,3%, 11,1%)		3,1% (95% CI = -3,2%, 9,4%)	
Fallimento virologico^c	7%	7%	5%	5%	7%	10%	8%	7%
Nessun dato virologico alla 48^a o alla 144^a settimana								
Interruzione del medicinale sperimentale a causa di EA o decesso ^d	3%	5%	3%	5%	6%	8%	6%	8%
Interruzione del medicinale sperimentale per altre ragioni e ultimo HIV-1 RNA disponibile < 50 copie/mL ^e	2%	3%	2%	3%	5%	7%	8%	9%

	48 ^a Settimana				144 ^a Settimana			
	Studio GS-US-236-0102		Studio GS-US-236-0103		Studio GS-US-236-0102		Studio GS-US-236-0103	
	Stribild n = 348	EFV/ FTC/ tenofovir disoproxil n = 352	Stribild n = 353	ATV/r + FTC/ tenofovir disoproxil n = 355	Stribild n = 348	EFV/ FTC/ tenofovir disoproxil n = 352	Stribild n = 353	ATV/r + FTC/ tenofovir disoproxil n = 355
Dati assenti nella finestra di osservazione, ma con assunzione del medicinale sperimentale	0%	0%	0%	0%	1%	0%	1%	1%

- a Finestra di osservazione alla 48^a settimana, tra i giorni 309 e 378 (inclusi).
b Finestra di osservazione alla 144^a settimana, tra i giorni 967 e 1.050 (inclusi).
c Include i soggetti con ≥ 50 copie/mL nella finestra della 48^a o della 144^a settimana, i soggetti che hanno interrotto precocemente l'assunzione per mancanza di efficacia o perdita dell'efficacia, i soggetti che hanno interrotto l'assunzione per ragioni diverse da eventi avversi, decesso o mancanza di efficacia o perdita dell'efficacia e che al momento dell'interruzione presentavano un carico virale ≥ 50 copie/mL.
d Include i pazienti che hanno interrotto l'assunzione a causa di eventi avversi o decesso in qualsiasi momento dal 1° giorno alla finestra di osservazione, se non sono stati ottenuti dati virologici sul trattamento nella finestra specificata.
e Include i soggetti che hanno interrotto l'assunzione per ragioni diverse da eventi avversi, decesso o mancanza di efficacia o perdita dell'efficacia, ad es., ritiro del consenso, assenti al follow-up ecc.

Stribild ha soddisfatto i criteri di non inferiorità nel raggiungimento di un HIV-1 RNA < 50 copie/mL in confronto a efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil e in confronto ad atazanavir/ritonavir + emtricitabina/tenofovir disoproxil.

Nello Studio GS-US-236-0102, l'aumento medio dal valore basale della conta di cellule CD4+ alla 48^a settimana è stato di 239 cellule/mm³ nei pazienti trattati con Stribild e di 206 cellule/mm³ nei pazienti trattati con EFV/FTC/tenofovir disoproxil. Alla 144^a settimana, l'aumento medio dal valore basale della conta di cellule CD4+ è stato di 321 cellule/mm³ nei pazienti trattati con Stribild e di 300 cellule/mm³ nei pazienti trattati con EFV/FTC/tenofovir disoproxil. Nello Studio GS-US-236-0103, l'aumento medio dal valore basale della conta di cellule CD4+ alla 48^a settimana è stato di 207 cellule/mm³ nei pazienti trattati con Stribild e di 211 cellule/mm³ nei pazienti trattati con ATV/r+FTC/TDF. Alla 144^a settimana, l'aumento medio dal valore basale della conta di cellule CD4+ è stato di 280 cellule/mm³ nei pazienti trattati con Stribild e di 293 cellule/mm³ nei pazienti trattati con ATV/r+FTC/tenofovir disoproxil.

Pazienti infetti da HIV-1 con soppressione virologica

Nello studio GS-US-236-0115 e nello studio GS-US-236-0121, i pazienti dovevano essere al loro primo o secondo regime antiretrovirale, non dovevano presentare fallimento virologico all'anamnesi né resistenza attuale o pregressa ai componenti antiretrovirali di Stribild, e dovevano presentare soppressione virologica con un PI+RTV o un NNRTI in associazione con FTC/tenofovir disoproxil (HIV-1 RNA < 50 copie/mL) per almeno sei mesi prima dello screening. I pazienti sono stati randomizzati 2:1 al passaggio a Stribild oppure alla prosecuzione del regime antiretrovirale basale (*stayed on their baseline regimen*, SBR) per 48 settimane. Nello studio GS-US-236-0115, le percentuali di successo virologico sono state le seguenti: Stribild 93,8% (272 pazienti su 290); SBR 87,1% (121 pazienti su 139). L'aumento medio dal valore basale della conta di cellule CD4+ alla 48^a settimana è stato di 40 cellule/mm³ nei pazienti trattati con Stribild e di 32 cellule/mm³ nei pazienti trattati con PI+RTV+FTC/tenofovir disoproxil. Nello studio GS-US-236-0121, le percentuali di successo virologico sono state le seguenti: Stribild 93,4% (271 pazienti su 290) e SBR 88,1% (126 pazienti su 143). L'aumento medio dal valore basale della conta di cellule CD4+ alla 48^a settimana è stato di 56 cellule/mm³ nei pazienti trattati con Stribild e di 58 cellule/mm³ nei pazienti trattati con NNRTI+FTC/tenofovir disoproxil.

Nello studio GS-US-236-0123, i pazienti dovevano aver ricevuto in precedenza soltanto RAL in associazione con FTC/tenofovir disoproxil come primo regime antiretrovirale per almeno sei mesi. I

pazienti dovevano presentare una soppressione virologica stabile per almeno sei mesi prima dell'inclusione nello studio, non presentare resistenza attuale o pregressa ai componenti antiretrovirali di Stribild e avere HIV-1 RNA < 50 copie/mL al momento dello screening. Tutti i 48 pazienti che hanno ricevuto almeno una dose di Stribild hanno mantenuto la soppressione virologica (HIV-1 RNA < 50 copie/mL) fino alla 48^a settimana. L'aumento medio dal valore basale della conta di cellule CD4+ alla 48^a settimana è stato di 23 cellule/mm³.

Popolazione pediatrica

Studi con Stribild

L'efficacia e la sicurezza di Stribild in pazienti pediatriche di età compresa tra 12 e meno di 18 anni con infezione da HIV-1 *naïve* al trattamento, si basano sulle analisi dei dati raccolti per 48 settimane nello studio clinico in aperto a gruppo singolo GS-US-236-0112 (n=50). L'età media era di 15 anni (intervallo, 12-17), il 70% era costituito da maschi, il 68% da neri, il 28% da asiatici. Al basale, l'HIV-1 RNA plasmatico medio era di 4,60 log₁₀ copie/mL, con una conta media di cellule CD4+ di 399 cellule/mm³ (intervallo, 133-734) e una percentuale media di CD4+ pari al 20,9% (intervallo, 4,5%-41,1%). Al basale, il 20% presentava un HIV-1 RNA plasmatico > 100.000 copie/mL.

Alla 48^a Settimana, 44 dei 50 (88%) pazienti adolescenti trattati con Stribild hanno raggiunto un HIV-1 RNA < 50 copie/mL e 4 hanno raggiunto un HIV-1 RNA ≥ 50 copie/mL; 1 paziente ha interrotto il farmaco in studio e 1 non presentava dati virologici alla 48^a Settimana. La diminuzione media dell'HIV-1 RNA è stata di -3,16 log₁₀ copie/mL e l'aumento medio nella conta di cellule CD4+ è stato di 229 cellule/mm³. Non è stata rilevata alcuna resistenza emergente a Stribild fino alla 48^a Settimana.

Studi con emtricitabina

Nei neonati e nei bambini di età superiore ai 4 mesi la maggioranza dei pazienti che assumevano emtricitabina ha raggiunto o mantenuto la completa soppressione dell'HIV-1 RNA plasmatico per 48 settimane (l'89% ha raggiunto ≤ 400 copie/mL e il 77% ha raggiunto ≤ 50 copie/mL).

Studi con tenofovir disoproxil

Nello studio GS-US-104-0321, 87 pazienti di età compresa tra 12 e < 18 anni con infezione da HIV-1 ed esperienza di trattamento sono stati trattati con tenofovir disoproxil (n=45) o placebo (n=42) in associazione con un regime di base ottimizzato (*Optimized Background Regimen*, OBR) per 48 settimane. A causa delle limitazioni dello studio, non è stato dimostrato alcun beneficio di tenofovir disoproxil sul placebo basandosi sui livelli plasmatici di HIV-1 RNA alla 24^a Settimana.

Nei pazienti che avevano ricevuto il trattamento con tenofovir disoproxil o placebo, il punteggio Z per la BMD medio per il tratto lombare della colonna vertebrale è stato di -1,004 e -0,809 e il punteggio Z per la BMD medio per il corpo totale è stato di -0,866 e -0,584, rispettivamente, al basale. Le variazioni medie alla 48^a Settimana (fine della fase in doppio cieco) sono state di -0,215 e -0,165 nel punteggio Z per la BMD per il tratto lombare della colonna vertebrale e di -0,254 e -0,179 nel punteggio Z per la BMD per il corpo totale, rispettivamente, per tenofovir disoproxil e placebo. Il tasso medio di guadagno della BMD è stato minore nel gruppo tenofovir disoproxil rispetto al gruppo placebo. Alla 48^a Settimana, sei adolescenti nel gruppo tenofovir disoproxil e un adolescente nel gruppo placebo presentavano una perdita significativa di BMD della colonna lombare (definita come perdita del > 4%). Tra i 28 pazienti che hanno ricevuto 96 settimane di trattamento con tenofovir disoproxil, i punteggi Z per la BMD sono diminuiti di -0,341 per il tratto lombare della colonna vertebrale e di -0,458 per il corpo totale.

Nello studio GS-US-104-0352, 97 pazienti di età compresa tra 2 e < 12 anni con esperienza di trattamento e una soppressione virologica stabile con regimi contenenti stavudina o zidovudina sono stati randomizzati a sostituire stavudina o zidovudina con tenofovir disoproxil (n=48) o a continuare il proprio regime iniziale (n=49) per 48 settimane. Alla 48^a Settimana, l'83% dei pazienti nel gruppo trattato con tenofovir disoproxil e il 92% dei pazienti nel gruppo trattato con stavudina o zidovudina presentava concentrazioni di HIV-1 RNA < 400 copie/mL. La differenza nella percentuale di pazienti che hanno mantenuto < 400 copie/mL alla 48^a Settimana è stata prevalentemente influenzata dal

maggior numero di interruzioni nel gruppo di trattamento con tenofovir disoproxil. Quando i dati mancanti sono stati esclusi, il 91% dei pazienti nel gruppo di trattamento con tenofovir disoproxil e il 94% dei pazienti nel gruppo trattato con stavudina o zidovudina presentavano concentrazioni di HIV-1 RNA < 400 copie/mL alla 48^a Settimana.

Nei pazienti pediatrici sono state segnalate riduzioni nella BMD. Nei pazienti che hanno ricevuto il trattamento con tenofovir disoproxil, o stavudina o zidovudina, il punteggio medio Z per la BMD per il tratto lombare della colonna vertebrale era di -1,034 e -0,498 e il punteggio medio Z per la BMD del corpo totale era di -0,471 e -0,386, rispettivamente, al basale. Le variazioni medie alla 48^a Settimana (fine della fase randomizzata) sono state di 0,032 e 0,087 nel punteggio Z per la BMD per il tratto lombare della colonna vertebrale e di -0,184 e -0,027 nel punteggio Z per la BMD per il corpo totale per i gruppi tenofovir disoproxil e stavudina o zidovudina. Il tasso medio di guadagno osseo del tratto lombare della colonna vertebrale alla 48^a Settimana era simile tra il gruppo di trattamento con tenofovir disoproxil e il gruppo di trattamento con stavudina o zidovudina. Il guadagno osseo del corpo totale era minore nel gruppo di trattamento con tenofovir disoproxil rispetto al gruppo di trattamento con stavudina o zidovudina. Un soggetto trattato con tenofovir disoproxil e nessun soggetto trattato con stavudina o zidovudina ha subito una perdita significativa di BMD nel tratto lombare della colonna vertebrale (> 4%) alla 48^a Settimana. I punteggi Z per la BMD sono diminuiti di -0,012 per il tratto lombare della colonna vertebrale e di -0,338 per il corpo totale nei 64 soggetti che sono stati trattati con tenofovir disoproxil per 96 settimane. I punteggi Z per la BMD non sono stati aggiustati per altezza e peso.

Nello studio GS-US-104-0352, 8 su 89 pazienti pediatrici (9,0%) esposti a tenofovir disoproxil hanno interrotto il farmaco in studio a causa di eventi avversi renali. Cinque soggetti (5,6%) hanno avuto risultati delle analisi di laboratorio clinicamente coerenti con una tubulopatia renale prossimale, 4 dei quali hanno interrotto la terapia con tenofovir disoproxil (esposizione mediana a tenofovir disoproxil di 331 settimane).

La sicurezza e l'efficacia di Stribild nei bambini di età inferiore a 12 anni non sono state stabilite (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

In pazienti infetti da HIV-1, dopo somministrazione orale di Stribild con il cibo, il picco di concentrazione plasmatica è stato osservato 4 ore dopo la dose per elvitegravir, 3 ore dopo la dose per cobicistat, 3 ore dopo la dose per emtricitabina e 2 ore per tenofovir dopo la rapida conversione di tenofovir disoproxil. La C_{max} , AUC_{tau} , e C_{trough} media, allo stato stazionario (media \pm DS), dopo dosi multiple di Stribild in soggetti infetti da HIV-1 sono state, rispettivamente, $1,7 \pm 0,39 \mu\text{g/mL}$, $23 \pm 7,5 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ e $0,45 \pm 0,26 \mu\text{g/mL}$ per elvitegravir, con un quoziente inibitorio di ~ 10 (rapporto C_{trough} : IC_{95} aggiustata per il legame proteico del virus HIV-1 ceppo selvatico/*wild-type*). Le corrispondenti C_{max} , AUC_{tau} , e C_{trough} medie allo stato stazionario (media \pm DS) sono state $1,1 \pm 0,40 \mu\text{g/mL}$, $8,3 \pm 3,8 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ e $0,05 \pm 0,13 \mu\text{g/mL}$ per cobicistat, $1,9 \pm 0,5 \mu\text{g/mL}$, $13 \pm 4,5 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ e $0,14 \pm 0,25 \mu\text{g/mL}$ per emtricitabina e $0,45 \pm 0,16 \mu\text{g/mL}$, $4,4 \pm 2,2 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ e $0,1 \pm 0,08 \mu\text{g/mL}$ per tenofovir.

Rispetto al digiuno, la somministrazione di Stribild con un pasto leggero (~ 373 kcal, 20% lipidi) o ricco di grassi (~ 800 kcal, 50% lipidi) ha determinato un aumento dell'esposizione a elvitegravir e tenofovir. Per elvitegravir, C_{max} e AUC sono aumentate, rispettivamente, del 22% e 36% con un pasto leggero e del 56% e 91% con un pasto ricco di grassi. La C_{max} e AUC di tenofovir sono aumentate, rispettivamente, del 20% e 25% con un pasto leggero, mentre C_{max} è rimasta invariata e AUC è aumentata del 25% con un pasto ricco di grassi. L'esposizione a cobicistat è rimasta invariata con un pasto leggero e, nonostante una modesta riduzione del 24% e 18%, rispettivamente, di C_{max} e AUC con un pasto ricco di grassi, non sono state osservate differenze del suo effetto di potenziamento farmacologico su elvitegravir. L'esposizione a emtricitabina è rimasta inalterata con un pasto leggero o ricco di grassi.

Distribuzione

Elvitegravir è legato per il 98-99% alle proteine plasmatiche umane e il legame è indipendente dalla concentrazione del medicinale nell'intervallo compreso tra 1 ng/mL e 1.600 ng/mL. Il rapporto medio tra concentrazione plasmatica ed ematica del medicinale è stato 1,37. Cobicistat è legato per il 97-98% alle proteine plasmatiche umane e il rapporto medio tra concentrazione plasmatica ed ematica del medicinale è stato pari a 2.

A seguito di somministrazione endovenosa, il volume di distribuzione di emtricitabina e tenofovir è stato stimato in circa 1.400 mL/kg e 800 mL/kg rispettivamente. In seguito alla somministrazione orale di emtricitabina e di tenofovir disoproxil, emtricitabina e tenofovir vengono ampiamente distribuiti nel corpo. *In vitro* il legame di emtricitabina alle proteine plasmatiche umane è stato < 4% e indipendente dalla concentrazione, nel range da 0,02 a 200 µg/mL. Al picco di concentrazione plasmatica, il rapporto medio tra concentrazione plasmatica ed ematica del medicinale è stato ~ 1,0 e il rapporto medio tra concentrazione spermatica e plasmatica del medicinale è stato ~ 4,0. Nel range di concentrazione di tenofovir da 0,01 a 25 µg/mL, il legame *in vitro* di tenofovir alle proteine plasmatiche o sieriche era rispettivamente inferiore a 0,7 e 7,2%.

Biotrasformazione

Elvitegravir è metabolizzato tramite ossidazione mediata da CYP3A (via principale) e tramite glucuronidazione mediata dagli enzimi UGT1A1/3 (via secondaria). Dopo somministrazione orale di [¹⁴C]elvitegravir potenziato, elvitegravir è stata la specie predominante nel plasma, con ~ 94% della radioattività circolante. I metaboliti prodotti a seguito di idrossilazione aromatica e alifatica o glucuronidazione sono presenti in quantità molto modeste, possiedono un'attività anti-HIV notevolmente ridotta e non contribuiscono all'attività antivirale complessiva di elvitegravir.

Cobicistat è metabolizzato tramite ossidazione mediata da CYP3A e/o CYP2D6 e non è soggetto a glucuronidazione. Dopo somministrazione orale di [¹⁴C]cobicistat, il 99% della radioattività circolante nel plasma è dovuta a cobicistat in forma immodificata.

Gli studi *in vitro* indicano che emtricitabina non è un inibitore degli enzimi CYP450 umani. Dopo somministrazione di [¹⁴C]emtricitabina, l'intera dose di emtricitabina è stata recuperata nelle urine (~ 86%) e nelle feci (~ 14%). Il tredici per cento della dose è stato recuperato nelle urine in forma di tre presunti metaboliti. La biotrasformazione di emtricitabina include l'ossidazione del gruppo tiolico per formare 3'-solfossido diastereomeri (~ 9% della dose) e la coniugazione con l'acido glucuronico per formare 2'-O-glucuronide (~ 4% della dose). Non sono stati identificati altri metaboliti.

Gli studi *in vitro* hanno determinato che né tenofovir disoproxil né tenofovir sono substrati degli enzimi CYP450. Inoltre, a concentrazioni notevolmente superiori (circa 300 volte) di quelle osservate *in vivo*, tenofovir non ha inibito *in vitro* il metabolismo mediato da una qualsiasi delle principali isoforme di CYP450 umane coinvolte nella biotrasformazione dei medicinali (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1, o CYP1A1/2). Tenofovir disoproxil non ha avuto effetti su una qualsiasi delle isoforme di CYP450, eccetto CYP1A1/2, per la quale è stata osservata una riduzione lieve (6%), ma statisticamente significativa, del metabolismo di un substrato di CYP1A1/2.

Eliminazione

In seguito a somministrazione orale di [¹⁴C]elvitegravir/ritonavir, il 94,8% della dose è stato recuperato nelle feci: questo dato è compatibile con l'eliminazione epatobiliare di elvitegravir; il 6,7% della dose somministrata è stato recuperato nelle urine. L'emivita plasmatica terminale mediana di elvitegravir, dopo somministrazione di Stribild, è circa 12,9 ore.

In seguito a somministrazione orale di [¹⁴C]cobicistat, l'86% e l'8,2% della dose è stato recuperato, rispettivamente, nelle feci e nelle urine. L'emivita plasmatica terminale mediana di cobicistat dopo somministrazione di Stribild è circa 3,5 ore e la relativa esposizione a cobicistat ha indotto C_{trough} di elvitegravir circa 10 volte superiori alla IC₉₅ aggiustata per il legame proteico per il virus HIV-1 ceppo selvatico (*wild-type*).

Emtricitabina viene escreta principalmente dai reni, con recupero completo della dose ottenuto nelle urine (circa 86%) e nelle feci (circa 14%). Il 13% della dose di emtricitabina viene recuperato nelle urine sotto forma di tre metaboliti. La *clearance* sistemica di emtricitabina è in media di 307 mL/min. A seguito di somministrazione orale, l'emivita di eliminazione di emtricitabina è di circa 10 ore.

Tenofovir viene eliminato principalmente per via renale sia tramite filtrazione che per mezzo di un sistema di trasporto tubulare attivo (*human organic anion transporter* [hOAT1]) con circa il 70-80% della dose escreta inalterata nell'urina a seguito di somministrazione endovenosa. La *clearance* apparente di tenofovir si aggirava attorno a circa 307 mL/min. La *clearance* renale è stata valutata attorno a circa 210 mL/min, valore superiore alla velocità di filtrazione glomerulare. Ciò indica che la secrezione tubulare attiva è un elemento importante dell'eliminazione di tenofovir. In seguito a somministrazione orale, l'emivita di eliminazione di tenofovir è risultata di circa 12-18 ore.

Anziani

La farmacocinetica di elvitegravir, cobicistat, emtricitabina e tenofovir non è stata determinata negli anziani (oltre i 65 anni).

Sesso

Per elvitegravir potenziato con cobicistat, emtricitabina e tenofovir disoproxil, non sono state identificate differenze farmacocinetiche clinicamente significative relative al sesso.

Etnia

Per elvitegravir potenziato con cobicistat, emtricitabina e tenofovir disoproxil, non sono state identificate differenze farmacocinetiche clinicamente significative relative all'etnia.

Popolazione pediatrica

Le esposizioni di elvitegravir e tenofovir nei pazienti pediatrici di età compresa tra 12 e < 18 anni trattati con Stribild nello studio GS-US-236-0112 sono aumentate rispettivamente del 30% e del 37% rispetto ai controlli storici negli adulti. Le esposizioni di tenofovir sono risultate nell'intervallo di quelle osservate nei regimi a base di inibitori della proteasi potenziati contenenti tenofovir disoproxil. Le esposizioni di cobicistat ed emtricitabina in pazienti pediatrici di età compresa tra 12 e < 18 anni sono risultate simili a quelle ottenute negli adulti.

La farmacocinetica di elvitegravir o cobicistat nei soggetti pediatrici di età < 12 anni non è stata interamente stabilita.

Compromissione renale

Uno studio di farmacocinetica con elvitegravir potenziato con cobicistat è stato condotto in soggetti non infetti da HIV-1 con severa compromissione renale (*clearance* della creatinina inferiore a 30 mL/min). Non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti nella farmacocinetica di elvitegravir o cobicistat tra i soggetti con severa compromissione renale e soggetti sani. Non è necessaria alcuna modifica della dose di elvitegravir o cobicistat nei pazienti con compromissione renale. La farmacocinetica di emtricitabina e tenofovir è alterata nei soggetti con compromissione renale. Nei soggetti con *clearance* della creatinina inferiore a 50 mL/min o con malattia renale allo stadio terminale con necessità di dialisi, C_{max} , e AUC di emtricitabina e tenofovir sono risultate aumentate (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione epatica

Sia elvitegravir che cobicistat sono principalmente metabolizzati ed eliminati per via epatica. Uno studio di farmacocinetica con elvitegravir potenziato con cobicistat, è stato condotto in soggetti non infetti da HIV-1, con moderata compromissione epatica. Non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti nella farmacocinetica di elvitegravir o cobicistat tra i soggetti con moderata compromissione epatica e soggetti sani. Non è necessaria alcuna modifica della dose di elvitegravir o cobicistat nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata. Non è stato studiato l'effetto di una severa compromissione epatica sulla farmacocinetica di elvitegravir o cobicistat. La farmacocinetica di Stribild non è stata studiata nei pazienti con compromissione epatica; tuttavia, emtricitabina non è metabolizzata in misura significativa dagli enzimi epatici e quindi l'effetto di una compromissione epatica dovrebbe essere limitato. Nei pazienti con compromissione epatica non sono stati osservati cambiamenti clinicamente rilevanti della farmacocinetica di tenofovir. Pertanto, non è necessario modificare la dose di tenofovir disoproxil nei pazienti con compromissione epatica.

Co-infezione con il virus dell'epatite B e/o dell'epatite C

In pazienti con co-infezione da virus dell'epatite B e/o C, la farmacocinetica di emtricitabina e tenofovir disoproxil non è stata interamente determinata. Dati limitati ottenuti dalle analisi farmacocinetiche di popolazione (n = 24) indicano che la co-infezione con il virus dell'epatite B e/o C non ha effetti clinicamente rilevanti sull'esposizione a elvitegravir potenziato.

Gravidanza e post-partum

I risultati di uno studio prospettico (IMPAACT P1026s) hanno dimostrato che, durante la gravidanza, il trattamento con regimi contenenti cobicistat ed elvitegravir riduce l'esposizione a elvitegravir e cobicistat (Tabella 5).

Tabella 5: Cambiamenti nei parametri farmacocinetici di elvitegravir e cobicistat osservati nello studio IMPAACT P1026s in donne trattate con regimi contenenti cobicistat ed elvitegravir durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza rispetto ai dati *post-partum*

Confronto con i dati <i>post-partum</i> combinati, n	Cambiamento medio % dei parametri farmacocinetici di elvitegravir ^a			Cambiamento medio % dei parametri farmacocinetici di cobicistat ^a		
	AUC ₂₄	C _{max}	C ₂₄	AUC ₂₄	C _{max}	C ₂₄
2T/PP, n = 14	↓ 24% ^b	↓ 8%	↓ 81% ^b	↓ 44% ^b	↓ 28% ^b	↓ 60% ^b
3T/PP, n = 24	↓ 44% ^b	↓ 28% ^b	↓ 89% ^b	↓ 59% ^b	↓ 38% ^b	↓ 76% ^b

2T = secondo trimestre; 3T = terzo trimestre; PP = *post-partum*

a confronti appaiati

b P<0,10 rispetto ai dati *post-partum*

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Elvitegravir è risultato negativo in un test di mutagenesi su batteri *in vitro* (test di Ames) e negativo in un test del micronucleo di ratto *in vivo*, a dosi massime di 2.000 mg/kg. Elvitegravir è stato negativo

con attivazione metabolica, in un test di aberrazione cromosomica *in vitro*; tuttavia, senza attivazione è stata osservata una risposta equivoca.

Cobicistat non è risultato mutageno o clastogenico in test convenzionali di genotossicità. Gli studi *ex vivo* nel coniglio e gli studi *in vivo* nel cane indicano che cobicistat ha una bassa capacità di prolungamento di QT e che può prolungare leggermente l'intervallo PR e ridurre la funzione ventricolare sinistra a concentrazioni almeno 11 volte superiori all'esposizione umana alla dose raccomandata di 150 mg/die. In uno studio clinico condotto nell'uomo con 35 soggetti sani, gli ecocardiogrammi effettuati al basale e dopo la somministrazione di 150 mg di cobicistat, una volta al giorno per almeno 15 giorni, non hanno evidenziato variazioni clinicamente significative della funzione ventricolare sinistra.

Gli studi di tossicità riproduttiva effettuati con cobicistat su ratti e conigli, non hanno evidenziato effetti sui parametri di accoppiamento, fertilità, gestazione o fetali. Tuttavia, nei ratti sono stati osservati aumenti delle perdite postimpianto e riduzione del peso fetale, associati a una riduzione significativa del peso materno a 125 mg/kg/die.

Gli studi di carcinogenesi a lungo termine con elvitegravir e cobicistat somministrati per via orale non hanno evidenziato alcun potenziale cancerogeno nel topo e nel ratto.

I dati preclinici su emtricitabina non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale carcinogenico, tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

I dati preclinici su tenofovir disoproxil non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione e dello sviluppo. I risultati di studi di tossicità a dosi ripetute effettuati su ratti, cani e scimmie a livelli analoghi o superiori a quelli dell'esposizione clinica e con possibile rilevanza clinica includono alterazioni a livello renale e osseo e una diminuzione della concentrazione sierica di fosfato. La tossicità ossea è stata diagnosticata come osteomalacia (nelle scimmie) e ridotta densità minerale ossea (in ratti e cani). Gli studi di tossicità della riproduzione effettuati in ratti e conigli non hanno evidenziato effetti sui parametri di accoppiamento, fertilità, gravidanza o fetali. Tuttavia, in uno studio di tossicità peri e postnatale, tenofovir disoproxil ha ridotto l'indice di vitalità e il peso dei cuccioli a dosi materne tossiche.

I principi attivi elvitegravir, cobicistat e tenofovir disoproxil persistono nell'ambiente.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Croscarmellosa sodica
Idrossipropilcellulosa
Lattosio (come monoidrato)
Magnesio stearato
Cellulosa microcristallina
Silicio diossido
Sodio laurilsolfato

Film di rivestimento

Indigotina, carminio d'indaco (E132)
Macrogol 3350 (E1521)
Polivinilalcol (parzialmente idrolizzato) (E1203)
Talco (E553B)
Titanio diossido (E171)
Ferro ossido giallo (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità. Tenere il flacone ben chiuso.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone in polietilene ad alta densità (HDPE), con una chiusura a prova di bambino in polipropilene contenente 30 compresse rivestite con film e con un gel di silice come essiccante.

Sono disponibili le seguenti confezioni: confezionamento esterno contenente 1 flacone da 30 compresse rivestite con film e confezionamento esterno contenente 90 (3 flaconi da 30) compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 24 maggio 2013
Data del rinnovo più recente: 19 aprile 2018

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

{MM/AAAA}

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).
- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve garantire che tutti i medici che potrebbero prescrivere/usare Stribild in pazienti adolescenti siano dotati di un pacchetto informativo per il medico contenente quanto segue:

- I. Riassunto delle caratteristiche del prodotto
- II. Opuscolo educativo renale su Stribild per prescrittori di pazienti adolescenti.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare i contenuti e il formato del pacchetto informativo per il medico con l'autorità nazionale competente di ogni Stato Membro prima di distribuirlo sul suo territorio.

L'opuscolo educativo renale su Stribild per prescrittori di pazienti adolescenti deve contenere i seguenti messaggi chiave in materia di sicurezza:

1. Il rischio di malattie renali nei pazienti infetti da HIV è maggiore in caso di assunzione di medicinali contenenti tenofovir disoproxil fumarato, come Stribild.
2. I pazienti che in precedenza hanno interrotto il trattamento con tenofovir disoproxil a causa di tossicità renale non devono essere trattati con Stribild.
3. *Clearance* della creatinina, glucosio nelle urine e proteine nelle urine devono essere determinati nei pazienti prima di iniziare la terapia con Stribild.
4. È importante monitorare regolarmente *clearance* della creatinina, fosfato sierico, glucosio nelle urine e proteine nelle urine durante il trattamento con Stribild.
5. Lo schema raccomandato di monitoraggio della funzione renale che tenga conto della presenza o dell'assenza di fattori di rischio aggiuntivi per la compromissione renale.
6. Cobicistat inibisce la secrezione tubulare della creatinina e può determinare un modico aumento della creatinina sierica e un modico calo della *clearance* della creatinina senza compromettere la funzione glomerulare renale.
7. I pazienti con aumento confermato della creatinina sierica superiore a 26,5 $\mu\text{mol/L}$ (0,3 mg/dL) rispetto al basale devono essere sottoposti a stretto monitoraggio dei parametri di sicurezza renale.
8. L'uso di Stribild deve essere evitato se il paziente è in trattamento o ha recentemente assunto medicinali nefrotossici. Se Stribild è usato insieme a medicinali nefrotossici, la funzione renale deve essere monitorata con attenzione in base allo schema raccomandato.
9. Un approccio multidisciplinare è raccomandato per la gestione dei pazienti adolescenti.
10. Stribild non è raccomandato per l'uso in pazienti adolescenti con compromissione renale.
11. Se il fosfato sierico fosse confermato come $< 3,0 \text{ mg/dL}$ (0,96 mmol/L) in qualsiasi paziente adolescente trattato con Stribild, la funzione renale deve essere riesaminata entro una settimana. Se vengono rilevate o si sospettano anomalie renali in pazienti adolescenti, si deve richiedere un consulto con un nefrologo per considerare l'interruzione del trattamento con Stribild.
12. Tenofovir disoproxil fumarato può causare una riduzione della BMD e gli effetti delle variazioni associate alla BMD di tenofovir disoproxil fumarato sulla salute ossea a lungo termine e il rischio di fratture future sono incerti nei pazienti adolescenti.
13. Se vengono rilevate o si sospettano anomalie delle ossa, si deve richiedere un consulto con un endocrinologo e/o un nefrologo.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

ETICHETTATURA FLACONE E SCATOLA DI CARTONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Stribild 150 mg/150 mg/200 mg/245 mg compresse rivestite con film
elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxil

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 150 mg di elvitegravir, 150 mg di cobicistat, 200 mg di emtricitabina e 245 mg di tenofovir disoproxil (equivalente a 300 mg di tenofovir disoproxil fumarato oppure a 136 mg di tenofovir).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio monidrato, vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

30 compresse rivestite con film.

30 compresse.

90 (3 flaconi da 30) compresse rivestite con film.

90 (3 flaconi da 30) compresse.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità. Tenere il flacone ben chiuso.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/830/001 30 compresse rivestite con film
EU/1/13/830/002 90 (3 flaconi da 30) compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Stribild [solo sull'imballaggio esterno]

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso. [solo sull'imballaggio esterno]

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC {numero}
SN {numero}
NN {numero}
[solo sull'imballaggio esterno]

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

Stribild 150 mg/150 mg/200 mg/245 mg compresse rivestite con film elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxil

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Cos'è Stribild e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Stribild
3. Come prendere Stribild
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Stribild
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Stribild e a cosa serve

Stribild contiene quattro principi attivi:

- **elvitegravir**, un medicinale antiretrovirale denominato inibitore dell'integrasi
- **cobicistat**, un medicinale che potenzia (*potenziatore farmacocinetico*) gli effetti di elvitegravir
- **emtricitabina**, un medicinale antiretrovirale noto come inibitore nucleosidico della trascrittasi inversa (NRTI)
- **tenofovir disoproxil**, un medicinale antiretrovirale noto come inibitore nucleotidico della trascrittasi inversa (NtRTI)

Stribild è un regime terapeutico in unica compressa per il trattamento dell'infezione del virus dell'immunodeficienza umana (HIV) negli adulti.

Stribild è indicato anche nel trattamento di adolescenti infetti da HIV-1 di età compresa tra 12 e meno di 18 anni, con un peso almeno pari a 35 kg e che sono stati già trattati con altri farmaci per l'HIV che hanno causato effetti collaterali.

Stribild riduce la quantità di HIV nel suo corpo. In questo modo, migliora il suo sistema immunitario e riduce il rischio di sviluppare malattie correlate all'infezione da HIV.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Stribild

Non prenda Stribild

- Se è allergico a **elvitegravir, cobicistat, emtricitabina, tenofovir, tenofovir disoproxil** o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6 di questo foglio).
- Se, su consiglio del medico, ha interrotto un trattamento con un qualsiasi medicinale contenente **tenofovir disoproxil** in seguito a problemi legati alla funzione renale.
- Se sta assumendo uno dei seguenti medicinali:
 - **alfuzosina** (utilizzata per trattare l'ipertrofia della ghiandola prostatica)

- **amiodarone, chinidina** (utilizzati per correggere i battiti cardiaci irregolari)
- **dabigatran** (un medicinale utilizzato per prevenire e trattare i coaguli di sangue)
- **carbamazepina, fenobarbital, fenitoina** (utilizzati per prevenire le convulsioni)
- **rifampicina** (utilizzata per prevenire e trattare la tubercolosi e altre infezioni)
- **diidroergotamina, ergotamina, ergometrina** (utilizzate per trattare l'emicrania)
- **cisapride** (utilizzata contro determinati problemi di stomaco)
- **erba di san Giovanni** (*Hypericum perforatum*, un rimedio vegetale utilizzato contro la depressione e l'ansia) o preparati che la contengono
- **lovastatina, simvastatina** (utilizzate per abbassare il colesterolo nel sangue)
- **pimozide, lurasidone** (utilizzati per trattare pensieri o sensazioni anomali)
- **sildenafil** (utilizzato per trattare l'ipertensione arteriosa polmonare, una malattia dei polmoni che causa difficoltà di respirazione)
- **midazolam** somministrato per via orale, **triazolam** (utilizzati per favorire il sonno e/o alleviare l'ansia)

→ Se una qualsiasi di queste condizioni la riguarda, non prenda Stribild e informi il medico immediatamente.

Avvertenze e precauzioni

Mentre prende Stribild deve continuare a farsi seguire dal medico.

Lei può ancora trasmettere l'HIV mentre sta prendendo questo medicinale, sebbene il rischio sia ridotto dall'effetto della terapia antiretrovirale. Discuta con il medico circa le necessarie precauzioni per evitare di trasmettere l'infezione ad altre persone. **Questo medicinale non guarisce dall'infezione da HIV.** Mentre prende Stribild lei può comunque sviluppare infezioni o altre malattie associate all'infezione da HIV.

Si rivolga al medico prima di prendere Stribild:

- **Se ha** o ha avuto **problemi renali**, o se le analisi hanno mostrato problemi ai reni. Il medico valuterà con attenzione se trattarla con Stribild.

Stribild può avere effetti a carico dei reni. Prima di iniziare il trattamento, il medico le prescriverà degli esami del sangue atti a valutare la corretta funzione renale. Il medico le prescriverà anche degli esami del sangue durante il trattamento per monitorare i reni.

Stribild non dovrebbe essere preso con altri medicinali che possono danneggiare i reni (vedere Altri medicinali e Stribild). Se questo è inevitabile, il medico monitorerà la sua funzionalità renale più frequentemente.

- **Problemi alle ossa** (che si manifestano come dolore osseo persistente o in peggioramento e talvolta risultanti in fratture) possono comparire anche a causa del danno alle cellule tubulari dei reni (vedere paragrafo 4, *Possibili effetti indesiderati*). Informi il medico se ha dolore osseo o fratture.

Tenofovir disoproxil può anche causare perdita di massa ossea.

In generale, gli effetti di tenofovir disoproxil sulla salute ossea a lungo termine e sul rischio futuro di fratture nei pazienti adulti e pediatrici sono incerti.

Informi il medico se soffre di osteoporosi. I pazienti affetti da osteoporosi sono a più alto rischio di fratture.

- **Se ha o ha avuto in passato problemi al fegato, inclusa l'epatite.** I pazienti con problemi al fegato, inclusa l'epatite cronica B o C, trattati con antiretrovirali, hanno un più alto rischio di gravi complicazioni al fegato che possono provocare anche la morte. Se è affetto da epatite B, il medico valuterà attentamente il migliore regime terapeutico per lei.

Se è affetto da epatite B, i problemi al fegato possono peggiorare quando interrompe il trattamento con Stribild. È importante che non interrompa il trattamento con Stribild senza parlarne con il medico: vedere paragrafo 3, Non interrompa il trattamento con Stribild.

- **Se ha più di 65 anni.** Stribild non è stato studiato in pazienti con età superiore a 65 anni. Se lei ha più di questa età e le è stato prescritto Stribild, il medico la monitorerà attentamente.

→ **Se una qualsiasi di queste condizioni la riguarda, si rivolga al medico prima di prendere Stribild**

Mentre assume Stribild

Una volta che inizia a prendere Stribild, stia attento a:

- qualunque **segno di infiammazione o infezione**
- **problemi alle ossa**

→ **Se nota uno qualsiasi di questi sintomi, informi subito il medico.**

Bambini e adolescenti

Non dia questo medicinale a bambini di età inferiore a 12 anni. L'uso di Stribild nei bambini di età inferiore a 12 anni e di peso inferiore a 35 kg non è stato studiato.

Altri medicinali e Stribild

Alcuni medicinali non devono mai essere assunti con Stribild.

Essi sono elencati nel precedente paragrafo "Non prenda Stribild – Se sta assumendo uno dei seguenti medicinali".

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto **qualsiasi altro medicinale**. Stribild può interagire con altri medicinali. Di conseguenza, la quantità di Stribild o degli altri medicinali nel sangue può essere modificata. Ciò può impedire ai medicinali di funzionare correttamente o può peggiorarne gli effetti indesiderati. In alcuni casi, il medico potrebbe dovere adattare la dose o controllare i livelli ematici.

È particolarmente importante rivolgersi al medico se sta assumendo uno dei seguenti medicinali:

- **qualsiasi altro medicinale contenente:**
 - **tenofovir disoproxil**
 - **tenofovir alafenamide**
 - **lamivudina**
 - **adefovir dipivoxil**
- **medicinali che possono danneggiare i reni, come:**
 - aminoglicosidi (come streptomina, neomicina e gentamicina), vancomicina (per infezioni batteriche)
 - foscarnet, ganciclovir, cidofovir (per infezioni virali)
 - amfotericina B, pentamidina (per infezioni fungine)
 - interleukina-2, denominata anche aldesleukina (per trattare il cancro)
 - farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS, utilizzati per alleviare i dolori ossei o muscolari)

È anche importante informare il medico se sta assumendo uno qualsiasi dei seguenti tipi di medicinali:

- **antimicotici**, usati per il trattamento delle infezioni fungine, come:
 - ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo, fluconazolo e posaconazolo
- **antivirali**, usati per il trattamento dell'epatite C:
 - ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir e sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir
- **antibiotici** utilizzati per trattare le infezioni batteriche, compresa la tubercolosi, contenenti:
 - rifabutina, claritromicina o telitromicina
- **antidepressivi**, utilizzati per trattare la depressione:
 - medicinali contenenti trazodone o escitalopram
- **sedativi e ipnotici**, utilizzati per trattare l'ansia
 - buspirone, clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam e zolpidem
- **immunosoppressivi**, utilizzati per controllare la risposta immunitaria dopo un trapianto, come:
 - ciclosporina, sirolimus e tacrolimus
- **corticosteroidi** compreso:
 - betametasona, budesonide, fluticasone, mometasone, prednisone, triamcinolone.Questi medicinali sono utilizzati nel trattamento di allergie, asma, malattie infiammatorie intestinali, condizioni infiammatorie oculari, articolari e muscolari e altre condizioni infiammatorie. Se non è possibile utilizzare trattamenti alternativi, questi medicinali possono essere assunti solo dopo valutazione del medico e sotto attento monitoraggio del medico per verificare l'assenza di effetti indesiderati dovuti ai corticosteroidi.

- **medicinali utilizzati per trattare il diabete:**
 - metformina
- **pillola anticoncezionale**, utilizzata per prevenire una gravidanza
- **medicinali contro la disfunzione erettile**, utilizzati per trattare l'impotenza, come:
 - sildenafil, tadalafil e vardenafil
- **medicinali per il cuore**, come:
 - digossina, disopiramide, flecainide, lidocaina, mexiletina, propafenone, metoprololo, timololo, amlodipina, diltiazem, felodipina, nicardipina, nifedipina e verapamil
- **medicinali utilizzati per trattare l'ipertensione arteriosa polmonare:**
 - bosentan
- **anticoagulanti**, utilizzati per prevenire e trattare i coaguli di sangue, come:
 - warfarin, edoxaban, apixaban e rivaroxaban
- **broncodilatatori**, utilizzati per trattare l'asma e altri disturbi polmonari:
 - salmeterolo
- **medicinali che abbassano il colesterolo**, come:
 - rosuvastatina, atorvastatina, pravastatina, fluvastatina e pitavastatina
- **medicinali utilizzati per trattare la gotta:**
 - colchicina
- **antiaggreganti**, utilizzati per ridurre il rischio di coaguli di sangue, come:
 - clopidogrel
- **medicinali o integratori orali contenenti minerali (come magnesio, alluminio, calcio, ferro, zinco)**, come
 - integratori minerali, vitamine (compresi i multivitaminici), antiacidi e lassativi

→ Se sta assumendo medicinali, integratori orali, antiacidi o lassativi, contenenti minerali (come magnesio, alluminio, calcio, ferro, zinco), li prenda almeno 4 ore prima o almeno 4 ore dopo Stribild.

→ **Informi il medico se sta assumendo questi o altri medicinali.** Non interrompa il trattamento senza contattare il medico.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

- **Avverta immediatamente il medico se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza.** Le donne in gravidanza non devono assumere Stribild. La quantità di questo medicinale nel sangue può diminuire durante la gravidanza e ciò può impedire al medicinale di funzionare correttamente.
- **Usi un metodo contraccettivo efficace** mentre assume Stribild.

Non allatti durante il trattamento con Stribild. La ragione è che alcuni principi attivi di questo medicinale vengono escreti nel latte umano materno. Se è una donna infetta da HIV le si raccomanda di non allattare, per evitare di trasmettere al neonato il virus HIV attraverso il latte.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Stribild può causare capogiri, stanchezza o insonnia. Se compaiono questi sintomi durante l'assunzione di Stribild, non guidi e non usi strumenti o macchinari.

Stribild contiene lattosio

Se il medico le ha diagnosticato un'intolleranza ad altri zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

Stribild contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

3. Come prendere Stribild

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Dose raccomandata per gli adulti e gli adolescenti di età compresa tra 12 e meno di 18 anni con peso almeno pari a 35 kg:

- **una compressa al giorno per bocca, da assumere con del cibo.** Non masticare, spezzare o frantumare la compressa.

Prenda sempre la dose raccomandata dal medico. Questo è per essere sicuro che i suoi medicinali siano completamente efficaci e per ridurre il rischio di sviluppare resistenza al trattamento. Non cambi la dose a meno che non sia il medico a dirglielo.

Se sta prendendo medicinali, integratori orali, antiacidi o lassativi, contenenti minerali (come magnesio, alluminio, calcio, ferro, zinco), li prenda almeno 4 ore prima o almeno 4 ore dopo Stribild.

Se prende più Stribild di quanto deve

Se accidentalmente prende una dose di Stribild superiore a quella raccomandata può avere un rischio aumentato di manifestare i possibili effetti indesiderati di questo medicinale (vedere paragrafo 4, Possibili effetti indesiderati).

Contatti subito il medico o il più vicino pronto soccorso. Porti con sé il flacone di compresse in modo da poter descrivere facilmente cosa ha assunto.

Se dimentica di prendere Stribild

È importante che non si dimentichi alcuna dose di Stribild.

Se dimentica una dose:

- **e se ne accorge entro 18 ore** dall'ora abituale di assunzione di Stribild, deve prendere la compressa il prima possibile. Prenda sempre la compressa con del cibo. Prenda poi la dose successiva come al solito.
- **e se ne accorge dopo 18 ore o più** dall'ora abituale di assunzione di Stribild, non prenda la dose dimenticata. Attenda e prenda la dose successiva con del cibo, all'ora abituale.

Se dovesse vomitare entro 1 ora dall'assunzione di Stribild, prenda un'altra compressa con del cibo.

Non interrompa il trattamento con Stribild

Non interrompa il trattamento con Stribild senza parlarne al medico. L'interruzione del trattamento con Stribild può influenzare seriamente la sua risposta al trattamento successivo. Se il trattamento con Stribild viene interrotto per qualsiasi motivo, ne parli con il medico prima di iniziare nuovamente a prendere le compresse di Stribild.

Quando le sue scorte di Stribild cominciano a scarseggiare, ne chiedi altre al medico o al farmacista. È molto importante perché la quantità di virus può iniziare ad aumentare se il medicinale viene interrotto anche per un breve periodo. La malattia può, quindi, diventare più difficile da trattare.

Se lei ha un'infezione da HIV e da epatite B, è particolarmente importante non interrompere il trattamento con Stribild senza aver contattato prima il medico. Può essere necessario ripetere le analisi del sangue per diversi mesi dopo l'interruzione del trattamento. In alcuni pazienti con malattia epatica avanzata o cirrosi, è sconsigliata l'interruzione del trattamento, in quanto può portare ad un peggioramento dell'epatite, che può essere potenzialmente mortale.

→ **Comunichi immediatamente al medico** qualsiasi sintomo nuovo o insolito osservato dopo l'interruzione del trattamento, in particolare sintomi che sono normalmente associati all'infezione da epatite B (come ingiallimento della pelle o della parte bianca degli occhi, urina scura "colore del tè", feci di colore chiaro, perdita di appetito per almeno alcuni giorni, sensazione di nausea o vomito, o dolore nella zona dello stomaco).

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Durante la terapia per l'HIV si può verificare un aumento del peso e dei livelli di lipidi e glucosio nel sangue. Questo è in parte legato al ristabilirsi dello stato di salute e allo stile di vita e, nel caso dei lipidi del sangue, talvolta agli stessi medicinali contro l'HIV. Il medico verificherà questi cambiamenti.

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Quando si trattano le infezioni da HIV non è sempre possibile stabilire se alcuni degli effetti indesiderati siano causati da Stribild o da altri medicinali che sta assumendo allo stesso tempo, o dalla malattia stessa.

Possibili effetti indesiderati gravi: informi immediatamente il medico

- **L'acidosi lattica** (eccesso di acido lattico nel sangue) è un effetto indesiderato raro, ma potenzialmente mortale, di alcuni medicinali per l'HIV. L'acidosi lattica si verifica più spesso nelle donne, specialmente se sono sovrappeso, e nelle persone affette da malattia del fegato. I seguenti possono essere segni di acidosi lattica:
 - respiro profondo, accelerato
 - stanchezza o sonnolenza
 - sensazione di star male (nausea), stare male (vomito)
 - dolore allo stomaco

→ Se pensa di poter avere l'acidosi lattica, informi immediatamente il medico.

- **Segni di infiammazione o di infezione.** In alcuni pazienti con infezione avanzata da HIV (AIDS) e una storia di infezioni opportunistiche (infezioni che si verificano in persone con un sistema immunitario debole), subito dopo l'inizio di un trattamento anti-HIV possono manifestarsi segni e sintomi di infiammazione da infezioni precedenti. Si pensa che questi sintomi siano dovuti a un miglioramento della risposta immunitaria dell'organismo, che permette di combattere le infezioni che possono essere presenti senza sintomi evidenti. Oltre alle infezioni opportunistiche, possono manifestarsi anche malattie autoimmuni (una condizione in cui il sistema immunitario attacca un tessuto sano dell'organismo) quando lei inizia ad assumere medicinali per il trattamento dell'infezione da HIV. Le malattie autoimmuni possono manifestarsi molti mesi dopo l'inizio del trattamento. Se nota un qualsiasi sintomo d'infezione o altri sintomi quali debolezza muscolare, debolezza che inizia alle mani e ai piedi e progredisce verso il tronco, palpitazioni, tremore o iperattività, informi immediatamente il medico in modo da ricevere il trattamento necessario.

→ Se nota sintomi di infiammazione o di infezione, informi immediatamente il medico.

Effetti indesiderati molto comuni

(possono manifestarsi in almeno 1 paziente su 10 pazienti trattati)

- diarrea
- vomito
- sensazione di star male (nausea)
- debolezza
- mal di testa, capogiro
- eruzione cutanea

Le analisi possono anche mostrare:

- riduzione del fosfato nel sangue
- aumento dei livelli di creatinichinasi nel sangue, che può causare dolore e debolezza muscolare

Effetti indesiderati comuni

(possono manifestarsi in 1-10 pazienti su 100 pazienti trattati)

- riduzione dell'appetito
- difficoltà nel dormire (*insonnia*), sogni anomali
- dolore, mal di stomaco
- problemi digestivi che determinano malessere dopo i pasti (*dispepsia*)
- sensazione di gonfiore addominale
- stitichezza, gas intestinali (*flatulenza*)
- eruzioni cutanee (incluse macchie rosse o pustole talvolta con vesciche e rigonfiamento della pelle), che possono essere reazione allergica, sensazione di prurito, cambiamento del colore della pelle con insorgenza di chiazze scure
- altre reazioni allergiche
- stanchezza

Le analisi possono anche mostrare:

- conta dei globuli bianchi bassa (che può renderla più soggetto ad infezione)

- aumento del glucosio, degli acidi grassi (trigliceridi), della bilirubina nel sangue
- problemi a fegato e pancreas
- aumento dei livelli di creatinina nel sangue

Effetti indesiderati non comuni

(possono manifestarsi al massimo in 1 paziente su 100 pazienti trattati)

- idea suicida e tentato suicidio (in pazienti che hanno avuto in precedenza depressione o problemi di salute mentale), depressione
- dolore alla schiena causato da problemi ai reni, inclusa insufficienza renale. Il medico può prescrivere degli esami del sangue per valutare se i reni stanno funzionando in modo appropriato
- danno alle cellule tubulari renali
- gonfiore di viso, labbra, lingua o gola
- dolore addominale (pancia) causato da infiammazione del pancreas (*pancreatite*)
- cedimento dei muscoli, dolore muscolare o debolezza muscolare

Le analisi possono anche mostrare:

- anemia (conta dei globuli rossi bassa)
- riduzione dei livelli di potassio nel sangue
- alterazioni delle urine

Effetti indesiderati rari

(possono manifestarsi al massimo in 1 paziente su 1.000 pazienti trattati)

- acidosi lattica (vedere Possibili effetti indesiderati: informi immediatamente un medico)
- pelle e occhi gialli, sensazione di prurito o dolore addominale (pancia) causato da infiammazione al fegato (*epatite*)
- fegato grasso
- infiammazione ai reni (*nefrite*)
- urine abbondanti e sete (*diabete insipido nefrogenico*)
- rammollimento delle ossa (con dolore alle ossa e talvolta fratture)

Cedimento dei muscoli, rammollimento delle ossa (con dolore osseo e talvolta fratture), dolore muscolare, debolezza muscolare e diminuzione del potassio o fosfato nel sangue possono verificarsi a causa del danno alle cellule tubulari dei reni.

→ **Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, informi il medico.**

Altri possibili effetti indesiderati osservati durante il trattamento dell'HIV

La frequenza dei seguenti effetti indesiderati non è nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

- **Problemi alle ossa.** Alcuni pazienti che assumono medicinali antiretrovirali di associazione come Stribild possono sviluppare una malattia delle ossa chiamata *osteonecrosi* (morte del tessuto osseo causata da riduzione dell'apporto di sangue all'osso). Assumere questo tipo di medicinali per un periodo prolungato, assumere corticosteroidi, bere alcol, avere un sistema immunitario debole ed essere in sovrappeso, possono essere alcuni dei molti fattori di rischio per lo sviluppo di tale malattia. Segni di osteonecrosi sono:
 - rigidità articolare
 - fastidi e dolori alle articolazioni (specialmente a livello di anche, ginocchia e spalle)
 - difficoltà di movimento

Altri effetti indesiderati nei bambini

- I bambini trattati con emtricitabina manifestano alterazioni nel colore della pelle molto frequenti, tra cui:
 - scurimento della pelle a macchie

- I bambini presentano comunemente una bassa conta di globuli rossi (anemia):
 - ciò può causare stanchezza o affanno nel bambino

→ Se nota uno qualsiasi di questi sintomi, informi il medico.

→ Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V**. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Stribild

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul flacone e sulla scatola dopo {Scad.}. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità. Tenere il flacone ben chiuso.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Stribild

I principi attivi sono elvitegravir, cobicistat, emtricitabina e tenofovir disoproxil. Ogni compressa di Stribild rivestita con film contiene 150 mg di elvitegravir, 150 mg di cobicistat, 200 mg di emtricitabina e 245 mg di tenofovir disoproxil (equivalente a 300 mg di tenofovir disoproxil fumarato o 136 mg di tenofovir).

Gli altri componenti sono

Nucleo della compressa:

croscarmellosa sodica, idrossipropilcellulosa, lattosio monoidrato, magnesio stearato, cellulosa microcristallina, silicio diossido, sodio laurilsolfato.

Film di rivestimento:

indigotina, carminio d'indaco (E132), macrogol 3350 (E1521), polivinilalcol (parzialmente idrolizzato) (E1203), talco (E553B), titanio diossido (E171), ferro ossido giallo (E172).

Descrizione dell'aspetto di Stribild e contenuto della confezione

Le compresse rivestite con film di Stribild sono verdi, a forma di capsule, impresse da un lato con "GSI" e dall'altro lato con il numero "1" circondato da una casella quadrata. Stribild è fornito in flaconi da 30 compresse (con l'essiccante gel di silice, che deve rimanere nel flacone per proteggere le compresse). Il gel di silice è contenuto in una bustina o in un barattolino distinto e non deve essere inghiottito.

Sono disponibili le seguenti confezioni: scatole di cartone contenenti 1 flacone da 30 compresse rivestite con film e 90 (3 flaconi da 30) compresse rivestite con film. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

România

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il <{MM/AAAA}> <{mese AAAA}>

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu/>.

ALLEGATO IV

**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVAZIONI PER LA VARIAZIONE DEI TERMINI
DELLA/E AUTORIZZAZIONE/I ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC*) del Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*) per elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxil, le conclusioni scientifiche del Comitato dei medicinali per uso umano (*Committee for Human Medicinal Products, CHMP*) sono le seguenti:

Avendo analizzato la revisione cumulativa di sicurezza sull'osteopenia/osteoporosi, il PRAC ritiene che il paragrafo 4.4 del Riassunto delle caratteristiche del prodotto di elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxil debba essere modificato per integrare le informazioni sugli effetti a livello osseo. L'Allegato II e il Foglio illustrativo sono aggiornati di conseguenza.

Il CHMP concorda con le conclusioni scientifiche realizzate dal PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini della/e autorizzazione/i all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxil il CHMP ritiene che il rapporto beneficio/rischio del/i medicinale/i contenente/i elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxil sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CHMP raccomanda la variazione dei termini della/e autorizzazione/i all'immissione in commercio.