

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Stribild 150 mg/150 mg/200 mg/245 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 150 mg elvitegraviru, 150 mg kobicistátu, 200 mg emtricitabínu a 245 mg tenofovir-dizoproxil (čo zodpovedá 300 mg tenofovir-dizoproxilfumarátu, alebo 136 mg tenofovirov).

Pomocné látky so známym účinkom

Každá tableta obsahuje 10,4 mg laktózy (ako monohydrát).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Zelená, filmom obalená tableta kapsulovitého tvaru s rozmermi 20 mm x 10 mm má na jednej strane vtlačené „GSI“ a na druhej strane číslo „1“ v štvorčeku.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Stribild je indikovaný na liečbu infekcie vírusom ľudskej imunodeficiencie typu 1 (HIV-1) u dospelých vo veku 18 rokov a starších, ktorí predtým neboli liečení antiretrovírusovými liekmi, alebo sú infikovaní HIV-1 bez známych mutácií spojených s rezistenciou voči niektorej z troch antiretrovírusových látok obsiahnutých v Stribilde (pozri časti 4.2, 4.4 a 5.1).

Stribild je indikovaný aj na liečbu infekcie vírusom HIV-1 u dospievajúcich vo veku 12 až < 18 rokov s hmotnosťou ≥ 35 kg, ktorí sú infikovaní vírusom HIV-1 bez známych mutácií spojených s rezistenciou voči niektorej z troch antiretrovírusových látok obsiahnutých v Stribilde a u ktorých sa vyskytli toxicity, vylučujúce použitie iných režimov, ktoré neobsahujú tenofovir-dizoproxil (TDF) (pozri časti 4.2, 4.4 a 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Terapiu musí začať lekár so skúsenosťami s liečbou infekcie HIV.

Dávkovanie

Dospelí a dospievajúci vo veku 12 rokov a starší s hmotnosťou minimálne 35 kg: jedna tableta jedenkrát denne s jedlom.

Ak sa pacient oneskorí s užitím dávky Stribildu do 18 hodín od zvyčajného času užívania, má ju užiť s jedlom čo najskôr a ďalej pokračovať v obvyklej dávkovacej schéme. Ak sa pacient oneskorí s užitím dávky Stribildu o viac ako 18 hodín a je takmer čas na nasledujúcu dávku, pacient nemá užiť vynechanú dávku a jednoducho má pokračovať v obvyklej dávkovacej schéme.

Ak pacient vracia do 1 hodiny od užitia Stribildu, má užiť ďalšiu tabletu.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

Nie sú dostupné údaje pre odporúčanie dávky pre pacientov starších ako 65 rokov (pozri časti 4.4 a 5.1). Stribild sa má starším pacientom podávať opatrne (pozri časť 4.4).

Dospelí s poruchou funkcie obličiek

Liečba Stribildom sa nemá začať u pacientov s klírensom kreatinínu nižším ako 70 ml/min (pozri časti 4.4 a 5.2). Ohľadne začatia liečby Stribildom u pacientov s klírensom kreatinínu nižším ako 90 ml/min pozri časť 4.4.

Ak počas liečby Stribildom klesne klírens kreatinínu pod 50 ml/min, má sa liečba prerušiť, keďže je potrebná úprava dávkovacieho intervalu emtricitabínu a tenofovir-dizoproxil, ktorá sa nedá dosiahnuť kombinovanou tabletou (pozri časti 4.4 a 5.2). Ohľadne pacientov s klírensom kreatinínu, ktorý počas liečby Stribildom poklesne pod 70 ml/min pozri časť 4.4.

Pediatrickí pacienti s poruchou funkcie obličiek

Stribild sa neodporúča používať u pediatrických pacientov mladších ako 18 rokov s poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s ľahkou (Child-Pugh triedy A) alebo stredne ťažkou (Child-Pugh triedy B) poruchou funkcie pečene sa nevyžaduje žiadna úprava dávky Stribildu. Stribild sa neštudoval u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh triedy C). Preto sa Stribild neodporúča používať u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.4 a 5.2).

Keď sa preruší liečba Stribildom u pacientov súbežne infikovaných HIV a vírusom hepatitídy B (HBV), treba týchto pacientov dôkladne sledovať kvôli dôkazu exacerbácie hepatitídy (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Stribildu u detí mladších ako 12 rokov alebo s hmotnosťou < 35 kg neboli doteraz stanovené (pozri časť 5.2).

Gravidita

Liečba kobicistátom a elvitegravikom počas gravidity má za následok nižšiu expozíciu elvitegraviru (pozri časti 4.4 a 5.2). Preto sa liečba Stribildom nemá začať počas gravidity a ženy, ktoré otehotnejú počas liečby Stribildom, majú prejsť na alternatívny režim (pozri časti 4.4 a 4.6).

Spôsob podávania

Tablety Stribild sa majú užívať perorálne, jedenkrát denne s jedlom (pozri časť 5.2). Filmom obalená tableta sa nemá rozhrýzť ani rozdrviť.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Pacienti, ktorí v minulosti prerušili liečbu tenofovir-dizoproxilom z dôvodu renálnej toxicity, s ustúpením alebo bez ustúpenia jej účinkov po prerušení liečby.

Súbežné podávanie s liekmi, ktorých klírens je silne závislý od CYP3A a ktorých zvýšené plazmatické koncentrácie súvisia so závažnými a/alebo život ohrozujúcimi nežiaducimi účinkami, je kontraindikované. Preto sa Stribild nemá podávať súbežne s liekmi, ktoré sú zahrnuté v nasledujúcom zozname, ktorý ale nie je obmedzený len na vymenované lieky (pozri časť 4.5):

- antagonisty alfa-1-adrenoreceptorov: alfuzosín
- antiarytmiká: amiodarón, chinidín

- ergotamínové deriváty: dihydroergotamín, ergometrín, ergotamín
- látky ovplyvňujúce gastrointestinálnu motilitu: cisaprid
- inhibítory HMG Co-A reductázy: lovastatín, simvastatín
- neuroleptiká/antipsychotiká: pimoqid, lurasidón
- inhibítory PDE-5: sildenafil na liečbu pľúcnej arteriálnej hypertenzie
- sedatíva/hypnotiká: perorálne podávaný midazolam, triazolam

Súbežné podávanie s liekmi, ktoré sú silnými induktormi CYP3A z dôvodu možnosti straty virologickej odpovede a vzniku novej rezistencie voči Stribildu, je kontraindikované. Preto sa Stribild nemá podávať súbežne s liekmi, ktoré sú zahrnuté v nasledujúcom zozname, ktorý ale nie je obmedzený len na vymenované lieky (pozri časť 4.5):

- antikonvulzíva: karbamazepín, fenobarbitál, fenytoín
- antimykobakteriálne látky: rifampicín
- rastlinné prípravky: ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*)

Súbežné podávanie s dabigatran-etexilátom, substrátom P glykoproteínu (P-gp), je kontraindikované (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hoci sa preukázalo, že účinná vírusová supresia dosiahnutá pri antiretrovírusovej terapii značne znižuje riziko prenosu HIV pohlavným stykom, reziduálne riziko nie je možné vylúčiť. Je potrebné prijať opatrenia na zabránenie prenosu HIV v súlade s národnými odporúčaniami.

Účinky na renálnu funkciu a kosti u dospelých

Účinky na renálnu funkciu

Emtricitabín a tenofovir sa primárne vylučujú obličkami kombináciou glomerulárnej filtrácie a aktívnej tubulárnej sekrécie. Počas používania tenofovir-dizoproxil boli hlásené prípady renálneho zlyhania, poruchy funkcie obličiek, zvýšenej hladiny kreatinínu, hypofosfatémie a proximálnej tubulopatie (vrátane Fanconioho syndrómu) (pozri časť 4.8).

Momentálne sú k dispozícii iba nedostatočné údaje na určenie toho, či je súbežné podávanie tenofovir-dizoproxil a kobicistátu spojené s väčším rizikom renálnych nežiaducich reakcií v porovnaní s režimami, ktoré obsahujú tenofovir-dizoproxil bez kobicistátu.

Pacienti, ktorí v minulosti prerušili liečbu tenofovir-dizoproxilom z dôvodu renálnej toxicity, s ustúpením alebo bez ustúpenia jej účinkov po prerušení liečby, sa nemajú liečiť Stribildom (pozri časť 4.3).

Sledovanie renálnej funkcie

Pred začatím liečby Stribildom

U všetkých pacientov sa má vypočítať klírens kreatinínu a určiť hladina glukózy v moči a hladina proteínov v moči. Liečba Stribildom sa nemá začať u pacientov s klírensom kreatinínu < 70 ml/min. U pacientov s klírensom kreatinínu < 90 ml/min sa neodporúča začať liečbu Stribildom, pokiaľ sa po zhodnotení dostupných možností liečby Stribild nevyhodnotí ako preferovaná liečba pre daného pacienta.

Počas liečby Stribildom

Klírens kreatinínu, sérové fosfáty, hladina glukózy v moči a hladina proteínov v moči sa majú sledovať každé štyri týždne počas prvého roka a potom každé tri mesiace počas celej liečby Stribildom. U pacientov s rizikom poruchy funkcie obličiek sa vyžaduje častejšie sledovanie renálnej funkcie.

Kobicistát inhibuje tubulárnu sekréciu kreatinínu a môže spôsobiť mierne zvýšenia sérového kreatinínu a mierne poklesy klírnsu kreatinínu (pozri časť 4.8). U pacientov, u ktorých sa potvrdí

zvýšenie hladiny sérového kreatinínu o viac ako 26,5 $\mu\text{mol/l}$ (0,3 mg/dl) oproti počiatočnej hodnote, sa má dôkladne sledovať renálna bezpečnosť.

Pozri aj časť Súbežné podávanie iných liekov nižšie.

Renálna liečba

Ak sú sérové fosfáty < 0,48 mmol/l (1,5 mg/dl) alebo klírens kreatinínu poklesne na < 70 ml/min, treba v priebehu jedného týždňa prehodnotiť renálnu funkciu vrátane meraní koncentrácií krvnej glukózy, krvného draslíka a glukózy v moči (pozri časť 4.8). U pacientov s klírensom kreatinínu, ktorý počas liečby poklesne na < 70 ml/min, sa odporúča prerušiť liečbu Stribildom, pokiaľ sa nevyhodnotí, že potenciálny prínos tejto kombinácie antiretrovirových látok pre daného pacienta prevažuje možné riziká vyplývajúce z pokračovania v liečbe. Prerušenie liečby Stribildom sa má zvážiť aj v prípade progresívneho poklesu renálnej funkcie, pokiaľ sa nezistí žiadna iná príčina.

U pacientov s potvrdeným klírensom kreatinínu poklesnutým na < 50 ml/min (keďže potrebné úpravy dávkovacieho intervalu sa nedajú dosiahnuť pomocou tejto kombinovanej tablety) alebo so znížením sérových fosfátov na < 0,32 mmol/l (1,0 mg/dl) sa má prerušiť liečba Stribildom (pozri časti 4.2 a 5.2).

Účinky na kosti

V štúdií fázy 3 GS-US-236-0103 sa vyhodnocovala hustota minerálov v kostiach (*bone mineral density*, BMD) v nerandomizovanej podskupine 120 pacientov (skupina so Stribildom n = 54, skupina s atazanavirom posilneným prostredníctvom ritonaviru (ATV/r) v kombinácii s emtricitabínom (FTC)/tenofovir-dizoproxilom n = 66). Priemerné percentuálne zníženia BMD od začiatku liečby do 144. týždňa v skupine so Stribildom boli porovnateľné so skupinou s ATV/r+FTC/ tenofovir-dizoproxilom v oblasti lumbálnej chrbtice (-1,43 % oproti -3,68 %, v uvedenom poradí) a v oblasti bedier (-2,83 % oproti -3,77 %, v uvedenom poradí). V štúdiách fázy 3 GS-US-236-0102 a GS-US-236-0103 sa vyskytli zlomeniny kostí u 27 pacientov (3,9 %) v skupine so Stribildom, 8 pacientov (2,3 %) v skupine s EFV/FTC/tenofovir-dizoproxilom a 19 pacientov (5,4 %) v skupine s ATV/r+FTC/tenofovir-dizoproxilom.

V 144 týždňovej kontrolovanej klinickej štúdií, ktorá porovnávala tenofovir-dizoproxil so stavudínom v kombinácii s lamivudínom a efavirenzom u predtým antiretrovirusovo neliečených pacientov, sa v oboch liečebných skupinách pozoroval malý pokles BMD v bedrových kostiach a kostiach chrbtice. Pokles BMD v kostiach chrbtice a zmeny kostných biomarkerov oproti počiatočným hladinám boli významne väčšie u skupiny liečenej tenofovir-dizoproxilom v 144. týždni. Pokles BMD v bedrových kostiach bol významne väčší v tejto skupine do 96. týždňov. Počas 144 týždňov sa však riziko fraktúr nezvýšilo a ani sa nepreukázali klinicky relevantné abnormality kostí.

V iných štúdiách (prospektívnych a prierezoých) sa najvýraznejšie poklesy BMD pozorovali u pacientov liečených tenofovir-dizoproxilom v rámci režimu liečby obsahujúceho posilnený proteázový inhibítor. U pacientov s osteoporózou, u ktorých existuje vysoké riziko zlomenín, sa majú zvážiť alternatívne režimy liečby.

Abnormality kostí (občas prispievajúce k zlomeninám) môžu byť spojené s proximálnou renálnou tubulopatiou (pozri časť 4.8). Pri podozrení na abnormalitu kostí sa má zaistiť vhodná konzultácia.

Účinky na renálnu funkciu a kosti v pediatrickej populácii

S dlhodobými účinkami tenofovir-dizoproxilom na kosti a renálnu toxicitu sú spojené určité neistoty. Reverzibilitu renálnej toxicity navyše nie je možné úplne zaručiť. Na adekvátne posúdenie pomeru prínosu a rizika liečby v jednotlivých prípadoch sa preto odporúča multidisciplinárny prístup, zvolenie vhodného monitorovania počas liečby (vrátane rozhodnutia o prerušení liečby) a zváženie potreby doplnkovej liečby.

Renálne účinky

V klinickej štúdií s tenofovir-dizoproxilom (GS-US-104-0352) boli u pediatrických pacientov s infekciou HIV-1 vo veku od 2 do < 12 rokov hlásené renálne nežiaduce reakcie zodpovedajúce proximálnej renálnej tubulopatii (pozri časti 4.8 a 5.1).

Renálne monitorovanie

Pred začatím liečby je potrebné vyhodnotiť renálnu funkciu (klírens kreatinínu, glukózu v moči a proteín v moči) a počas liečby je potrebné monitorovať klírens kreatinínu, fosfáty v sére, glukózu v moči a proteín v moči ako u dospelých s infekciou HIV-1 (pozri vyššie).

Renálna liečba

Ak je u pediatrického pacienta dostávajúceho Stribild potvrdená hodnota fosfátov v sére < 0,96 mmol/l (3,0 mg/dl), renálnu funkciu je potrebné opakovane vyhodnotiť v priebehu jedného týždňa, a to vrátane merania koncentrácie glukózy v krvi, draslíka v krvi a glukózy v moči (pozri časť 4.8, proximálna tubulopatia). Ak existuje podozrenie na renálne abnormality alebo ak boli zistené, je potrebná konzultácia s nefrológom s cieľom zvážiť prerušenie liečby. Prerušenie liečby Stribildom sa má zvážiť aj v prípade postupujúceho zhoršovania renálnej funkcie, ak neboli zistené žiadne iné príčiny. Rovnako ako u dospelých, u dospievajúcich, u ktorých sa potvrdí zvýšenie hladiny sérového kreatinínu o viac ako 26,5 μ mol/l (0,3 mg/dl) oproti počiatkovej hodnote, sa má dôkladne sledovať renálna bezpečnosť (pozri vyššie).

Súbežné podávanie a riziko renálnej toxicity

Platia rovnaké odporúčania ako u dospelých (pozri časť Súbežné podávanie iných liekov nižšie).

Porucha funkcie obličiek

Stribild sa neodporúča používať u pediatrických pacientov s poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.2). Liečba Stribildom sa nemá začínať u pediatrických pacientov s poruchou funkcie obličiek a má sa ukončiť u pediatrických pacientov, u ktorých sa vyskytne porucha funkcie obličiek počas liečby Stribildom.

Účinky na kosti

Tenofovir-dizoproxil môže spôsobiť pokles BMD. Účinky zmien v BMD spojených s tenofovir-dizoproxilom na dlhodobé zdravie kostí a budúce riziko zlomeniny v súčasnosti nie sú známe (pozri časť 5.1).

V klinickej štúdií predtým neliečených pacientov infikovaných vírusom HIV-1 vo veku od 12 do < 18 rokov (N = 50) boli po liečbe Stribildom pozorované malé poklesy priemerného Z-skóre BMD (pozri časť 4.8).

Ak sa u pediatrických pacientov zistia kostné abnormality alebo existuje podozrenie na ich výskyt, je potrebná konzultácia s endokrinológom a/alebo nefrológom.

Pacienti súbežne infikovaní HIV a vírusom hepatitídy B alebo C

U pacientov s chronickou hepatítidou B alebo C, liečených antiretrovírusovou terapiou existuje zvýšené riziko vážnych a potenciálne smrteľných nežiaducich reakcií postihujúcich pečeň.

Na optimálnu liečbu HIV infekcie u pacientov súbežne infikovaných vírusom hepatitídy B (HBV) majú lekári vziať do úvahy súčasné pravidlá liečby HIV.

V prípade súbežnej antivírusovej terapie hepatitídy B alebo C si prezrite prosím tiež príslušné súhrny charakteristických vlastností lieku pre tieto lieky. Stribild sa nesmie podávať súbežne s inými liekmi obsahujúcimi tenofovir-dizoproxil, lamivudín alebo adefovir-dípivoxil, používanými na liečbu infekcie vírusom hepatitídy B.

Vysadenie liečby Stribildom u pacientov súbežne infikovaných HIV a HBV môže byť spojené so závažnými akútnymi exacerbáciami hepatitídy. Pacienti súbežne infikovaní HIV a HBV, u ktorých sa

vysadí liečba Stribildom, sa musia dôkladne sledovať na základe klinických a laboratórnych vyšetrení najmenej niekoľko mesiacov po ukončení liečby. Ak je to vhodné, môže sa začať liečba hepatitídy B. U pacientov s pokročilým ochorením pečene alebo cirhózou sa prerušenie liečby neodporúča, pretože poliečebná exacerbácia hepatitídy môže viesť k dekompenzácií pečene.

Ochorenie pečene

Bezpečnosť a účinnosť Stribildu sa nestanovila u pacientov s významnou poruchou funkcie pečene. Farmakokinetika emtricitabínu sa neštudovala u pacientov s poruchou funkcie pečene. Farmakokinetika elvitegraviru, kobicistátu a tenofoviru sa študovala u pacientov so stredne ťažkou poruchou pečene. Stribild sa neštudoval u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh triedy C). U pacientov s ľahkou (Child-Pugh triedy A) alebo stredne ťažkou (Child-Pugh triedy B) poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávky Stribildu (pozri časti 4.2 a 5.2).

U pacientov s existujúcou pečevnou dysfunkciou, vrátane chronickej aktívnej hepatitídy je počas kombinovanej antiretrovírusovej terapie (*combination antiretroviral therapy*, CART) zvýšená frekvencia abnormalít funkcie pečene a musia byť sledovaní podľa štandardného postupu. Ak sa u takýchto pacientov preukáže zhoršenie ochorenia pečene, musí sa zväžiť prerušenie alebo vysadenie liečby.

Telesná hmotnosť a metabolické parametre

Počas antiretrovírusovej liečby môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov a glukózy v krvi. Takéto zmeny môžu čiastočne súvisieť s kontrolou ochorenia a životným štýlom. Pokiaľ ide o lipidy, v niektorých prípadoch sú dôkazy o vplyve liečby, kým pri prírastku telesnej hmotnosti nie sú silné dôkazy o tom, že súvisí s niektorou konkrétnou liečbou. Pri monitorovaní hladín lipidov a glukózy v krvi sa treba riadiť zavedenými odporúčaniami na liečbu infekcie HIV. Poruchy metabolizmu lipidov majú byť klinicky vhodne liečené.

Mitochondriálna dysfunkcia po expozícii *in utero*

Nukleoz(t)idové analógy môžu spôsobovať rôzny stupeň ovplyvnenia mitochondriálnej funkcie, čo sa najviac prejavuje so stavudínom, didanozínom a zidovudínom. Mitochondriálna dysfunkcia bola zaznamenaná u HIV-negatívnych dojčiat vystavených nukleozidovým analógom *in utero* a/alebo postnatálne. Tieto hlásenia sa týkali prevažne liečebných režimov obsahujúcich zidovudín. Hlavné zaznamenané nežiaduce reakcie sú hematologické poruchy (anémia, neutropénia) a metabolické poruchy (hyperlaktatémia, hyperlipazémia). Tieto účinky boli často prechodné. Zriedkavo boli zaznamenané neurologické poruchy s oneskoreným nástupom (hypertónia, konvulzia, abnormálne správanie). V súčasnosti nie je známe, či sú tieto neurologické poruchy prechodné alebo trvalé. Tieto zistenia sa majú vziať do úvahy pre každé dieťa vystavené nukleoz(t)idovým analógom *in utero*, u ktorých sa vyskytnú závažné klinické nálezy neznámej etiológie, a to hlavne neurologické nálezy. Tieto zistenia neovplyvňujú súčasné národné odporúčania pre použitie antiretrovírusovej terapie u gravidných žien na zabránenie vertikálneho prenosu HIV.

Syndróm imunitnej reaktívacie

U HIV-infikovaných pacientov s ťažkou imunodeficienciou môže v čase nasadenia CART vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne patogény a spôsobiť závažné klinické stavy alebo zhoršenie symptómov. Takéto reakcie sú pozorované počas prvých niekoľkých týždňov alebo mesiacov po začatí CART. Medzi relevantné príklady patria cytomegalovírusová retinitída, generalizované a/alebo fokálne mykobakteriálne infekcie a pneumónia spôsobená *Pneumocystis jirovecii*. Akékoľvek zápalové symptómy sa musia zhodnotiť a v prípade potreby sa musí nasadiť liečba.

V prípade imunitnej reaktívacie bol hlásený aj výskyt autoimunitných porúch (ako napríklad Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída), avšak hlásený čas do ich nástupu je variabilnejší a tieto účinky sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby.

Oportúnne infekcie

U pacientov, ktorí dostávajú Stribild alebo inú antiretrovírusovú terapiu, sa môžu naďalej rozvíjať oportúnne infekcie a iné komplikácie infekcie vírusom HIV, a preto musia zostať pod dôkladným klinickým dohľadom lekárov so skúsenosťami s liečbou pacientov s ochoreniami spojenými s HIV.

Osteonekróza

Aj keď sa etiológia považuje za mnohofaktorovú (vrátane používania kortikosteroidov, konzumácie alkoholu, ťažkej imunosupresie, vyššieho indexu telesnej hmotnosti), boli hlásené prípady osteonekrózy, najmä u pacientov s pokročilým HIV ochorením a/alebo dlhodobou expozíciou CART. Pacientom sa má odporučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak budú mať bolesť kĺbov, stuhnutosť kĺbov alebo ťažkosti s pohybom.

Súbežné podávanie iných liekov

Stribild je indikovaný ako kompletný režim na liečbu infekcie vírusom HIV-1 a nesmie sa podávať s inými antiretrovírusovými liekmi (pozri časť 4.5).

Stribild sa nemá podávať súbežne s inými liekmi obsahujúcimi tenofovir-dizoproxil, lamivudín alebo adefovir-dipivoxil používanými na liečbu infekcie vírusom hepatitídy B ani s inými liekmi s obsahom tenofovir-alafenamidu.

Súbežné používanie s nefrotoxickými liekmi

Treba sa vyhnúť použitiu Stribildu pri súbežnom alebo nedávnom použití nefrotoxických liekov, napr. aminoglykozidov, amfotericínu B, foskarnetu, gancikloviru, pentamidínu, vankomycínu, cidofoviru alebo interleukínu-2 (nazývaného aj aldesleukín) (pozri časť 4.5). Ak sa súbežnému použitiu Stribildu a nefrotoxických látok nedá vyhnúť, musí sa týždenne monitorovať renálna funkcia.

U pacientov liečených tenofovir-dizoproxilom a s rizikovými faktormi renálnej dysfunkcie boli po začatí podávania vysokých dávok alebo viacerých nesteroidných protizápalových liekov (NSAID) hlásené prípady akútneho renálneho zlyhania. Ak sa Stribild podáva súbežne s nejakým NSAID, musí sa adekvátne sledovať renálna funkcia.

Požiadavky na antikoncepciu

Pacientky vo fertílno m veku majú používať buď hormonálnu antikoncepciu obsahujúcu aspoň 30 µg etinylestradiolu a drospirenón alebo norgestimát ako progestagén, alebo alternatívnu spoľahlivú metódu antikoncepcie (pozri časti 4.5 a 4.6). Treba sa vyhnúť používaniu Stribildu s perorálnou antikoncepciou obsahujúcou iné progestagény (pozri časť 4.5). Po súbežnom podávaní Stribildu s drospirenónom sa očakáva zvýšenie plazmatických koncentrácií drospirenónu a odporúča sa klinické monitorovanie kvôli možnosti vzniku hyperkaliémie (pozri časť 4.5).

Použitie s určitými antivírusovými látkami proti vírusu hepatitídy C

Bolo preukázané, že súbežné podávanie tenofovir-dizoproxilu s ledipasvirom/sofosbuvirom, sofosbuvirom/velpatasvirom alebo sofosbuvirom/veltapasvirom/voxilaprevirom zvyšuje plazmatické koncentrácie tenofoviru, najmä pri použití spoločne s režimom liečby HIV, ktorý obsahuje tenofovir-dizoproxil a látku na zlepšenie farmakokinetiky (ritonavir alebo kobicistát). Bezpečnosť tenofovir-dizoproxilu pri podávaní s ledipasvirom/sofosbuvirom, sofosbuvirom/velpatasvirom alebo sofosbuvirom/veltapasvirom/voxilaprevirom a látkou na zlepšenie farmakokinetiky nebola stanovená. Je potrebné zvážiť potenciálne riziká a prínosy spojené so súbežným podávaním ledipasviru/sofosbuviru, sofosbuviru/velpatasviru alebo sofosbuviru/veltapasviru/voxilapreviru so Stribildom, a to najmä u pacientov so zvýšeným rizikom renálnej dysfunkcie. Pacienti užívajúci Stribild súbežne s ledipasvirom/sofosbuvirom, sofosbuvirom/velpatasvirom alebo sofosbuvirom/veltapasvirom/voxilaprevirom majú byť sledovaní z hľadiska nežiaducich reakcií spojených s tenofovir-dizoproxilom.

Starší pacienti

Pre Stribild sú k dispozícii iba obmedzené údaje u pacientov starších ako 65 rokov. U starších pacientov je viac pravdepodobné, že budú mať zníženú renálnu funkciu, preto treba pri liečbe týchto pacientov Stribildom postupovať opatrne.

Gravidita

Je potvrdené, že liečba kobicistátom a elvitegravitom počas druhého a tretieho trimestra gravidity vedie k zníženiu expozícií elvitegraviru (pozri časť 5.2). Hladiny kobicistátu sa znižujú a nemusia poskytovať dostatočné zosilnenie. Značné zníženie expozície elvitegraviru môže viesť k virologickému zlyhaniu a zvýšenému riziku prenosu infekcie HIV z matky na dieťa. Preto sa liečba Stribildom nemá začať počas gravidity a ženy, ktoré otehotnejú počas liečby Stribildom, majú prejsť na alternatívny režim (pozri časti 4.2 a 4.6).

Pomocné látky

Stribild obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Pretože Stribild obsahuje elvitegravir, kobicistát, emtricitabín a tenofovir-dizoproxil, akékoľvek interakcie, ktoré boli zistené u týchto liečiv samostatne, sa môžu vyskytnúť u Stribildu. Stribild je indikovaný ako kompletný režim na liečbu infekcie HIV-1 a nesmie sa podávať s inými antiretrovírusovými liekmi. Preto informácie týkajúce sa liekových interakcií s inými antiretrovírusovými liekmi (vrátane inhibítorov proteázy a nenukleozidových inhibítorov reverznej transkriptázy) nie sú uvedené (pozri časť 4.4). Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

Kobicistát je silným inhibítorom mechanizmu účinku enzýmu CYP3A a substrátom enzýmu CYP3A. Kobicistát je tiež slabým inhibítorom enzýmu CYP2D6 a je metabolizovaný, v malom rozsahu, prostredníctvom enzýmu CYP2D6. Transportéry, ktoré kobicistát inhibuje, zahŕňajú P-gp, BCRP, OATP1B1 a OATP1B3.

Súbežné podávanie Stribildu s liekmi, ktoré sú primárne metabolizované prostredníctvom enzýmov CYP3A alebo CYP2D6, alebo ktoré sú substrátmi P-gp, BCRP, OATP1B1 alebo OATP1B3, môže viesť k zvýšeným plazmatickým koncentráciám týchto liekov, čo môže zvýšiť alebo predĺžiť ich terapeutický účinok ako aj ich nežiaduce reakcie (pozri časť Súbežné používanie je kontraindikované a časť 4.3). Súbežné podávanie Stribildu s liekmi, ktoré majú aktívny metabolit (aktívne metabolity) tvorený (tvorené) enzýmom CYP3A, môže viesť k zníženým plazmatickým koncentráciám tohto aktívneho metabolitu (týchto aktívnych metabolitov).

Súbežné podávanie Stribildu s liekmi, ktoré inhibujú enzým CYP3A, môže znížiť klírens kobicistátu, následkom čoho je zvýšenie plazmatických koncentrácií kobicistátu.

Elvitegravir je miernym induktorom a môže indukovať enzým CYP2C9 a/alebo indukovať enzýmy UGT a ako taký môže spôsobiť zníženie plazmatickej koncentrácie substrátov týchto enzýmov. Elvitegravir je metabolizovaný prostredníctvom enzýmu CYP3A a v malom rozsahu prostredníctvom enzýmu UGT1A1. U liekov, ktoré indukujú aktivitu enzýmu CYP3A, sa očakáva zvýšenie klírnsu elvitegraviru, následkom čoho je zníženie plazmatických koncentrácií elvitegraviru, ktoré môže viesť k strate terapeutického účinku Stribildu a k vzniku rezistencie (pozri časť Súbežné používanie je kontraindikované a časť 4.3).

Súbežné používanie je kontraindikované

Súbežné podávanie Stribildu a niektorých liekov, ktoré sú primárne metabolizované prostredníctvom enzýmu CYP3A, môže viesť k zvýšeným plazmatickým koncentráciám týchto liekov spojeným s možným výskytom závažných a/alebo život ohrozujúcich nežiaducich reakcií, ako sú napríklad periférny vazospazmus alebo ischémia (napr. v prípade dihydroergotamínu, ergotamínu, ergometrínu), myopatia vrátane rabdomyolýzy (napr. v prípade simvastatínu, lovastatínu), predĺženie alebo zvýšenie sedatívnych účinkov alebo respiračná depresia (napr. v prípade perorálne podávaného midazolamu alebo triazolamu). Súbežné podávanie Stribildu a iných liekov primárne metabolizovaných prostredníctvom enzýmu CYP3A, ako je amiodaron, chinidín, cisaprid, pimozid, lurasidón, alfuzosín a sildenafil na liečbu pľúcnej arteriálnej hypertenzie, je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Súbežné podávanie Stribildu a niektorých liekov, ktoré indukujú enzým CYP3A, ako je napríklad ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*), rifampicín, karbamazepín, fenobarbitál a fenytoín, môže viesť k výraznému zníženiu plazmatických koncentrácií kobicistátu a elvitegraviru, ktoré môže spôsobiť stratu terapeutického účinku a vznik rezistencie (pozri časť 4.3).

Súbežné užívanie sa neodporúča

Lieky vylučované renálnou cestou

Keďže sú emtricitabín a tenofovir primárne vylučované obličkami, môže súbežné podávanie Stribildu s liekmi znižujúcimi renálnu funkciu alebo konkurujúcimi v aktívnej tubulárnej sekrécii (napr. cidofovir) zvýšiť sérové koncentrácie emtricitabínu, tenofoviru a/alebo súbežne podávaných liekov.

Treba sa vyhnúť použitiu Stribildu pri súbežnom alebo nedávnom použití nefrotoxických liekov. Niektoré príklady zahŕňajú aminoglykozidy, amfotericín B, foskarnet, ganciklovir, pentamidín, vankomycín, cidofovir alebo interleukín-2 (nazývaného aj aldesleukín), avšak nie sú obmedzené len na tieto lieky (pozri časť 4.4).

Iné interakcie

Interakcie medzi zložkami Stribildu a možnými, súbežne podávanými liekmi sú uvedené nižšie v tabuľke 1 (nárast je označený ako „↑“, pokles ako „↓“, žiadna zmena ako „↔“). Uvedené interakcie sa zakladajú na štúdiách vykonaných s jednotlivými zložkami Stribildu a/alebo s ich kombináciou, alebo sú potenciálnymi liekovými interakciami, ktoré sa môžu vyskytnúť so Stribildom.

Tabuľka 1: Interakcie medzi jednotlivými zložkami Stribildu a inými liekmi

Liečivo podľa terapeutickej oblasti	Účinky na hladiny liečiva Priemerná percentuálna zmena AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania so Stribildom
ANTIINFECTÍVA		
Antimykotiká		
ketokonazol (200 mg dvakrát denne)/elvitegravir (150 mg jedenkrát denne) ²	Elvitegravir: AUC: ↑ 48 % C _{min} : ↑ 67 % C _{max} : ↔ Koncentrácie ketokonazolu a/alebo kobicistátu sa môžu pri súbežnom podávaní so Stribildom zvýšiť.	Pri podávaní so Stribildom nemá maximálna denná dávka ketokonazolu prekročiť 200 mg denne. Počas súbežného podávania treba postupovať opatrne a odporúča sa klinické sledovanie.

Liečivo podľa terapeutick ³ oblasti	Účinky na hladiny liečiva Priemerná percentuálna zmena AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania so Stribildom
itakonazol ³ vorikonazol ³ posakonazol ³ flukonazol	<p>Interakcia so žiadnou zložkou Stribildu sa neštudovala.</p> <p>Koncentrácie itakonazolu, flukonazolu a posakonazolu sa môžu pri súbežnom podávaní s kobicistátom zvýšiť.</p> <p>Koncentrácie vorikonazolu sa môžu pri súbežnom podávaní so Stribildom zvýšiť alebo znížiť.</p>	<p>Pri súbežnom podávaní so Stribildom sa má vykonávať klinické sledovanie. Pri podávaní so Stribildom nemá maximálna denná dávka itakonazolu prekročiť 200 mg denne.</p> <p>Odporúča sa vyhodnotiť pomer prínosu a rizika na opodstatnenie použitia vorikonazolu so Stribildom.</p>
Antimykobakteriálne lieky		
rifabutín (150 mg každý druhý deň)/elvitegravir (150 mg jedenkrát denne)/kobicistát (150 mg jedenkrát denne)	<p>Súbežné podávanie rifabutínu, účinného induktora enzýmu CYP3A, môže výrazne znížiť plazmatické koncentrácie kobicistátu a elvitegraviru, čo môže spôsobiť stratu terapeutického účinku a vznik rezistencie.</p> <p>rifabutín: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>25-O-desacetyl-rifabutín AUC: ↑ 525 % C_{min}: ↑ 394 % C_{max}: ↑ 384 %</p> <p>elvitegravir: AUC: ↓ 21 % C_{min}: ↓ 67 % C_{max}: ↔</p>	<p>Súbežné podávanie Stribildu a rifabutínu sa neodporúča. Ak je táto kombinácia nevyhnutná, odporúčaná dávka rifabutínu je 150 mg 3-krát týždenne v stanovené dni (napríklad v pondelok, stredu a piatok). Vyžaduje sa zvýšené sledovanie nežiaducich reakcií spojených s rifabutínom vrátane neutropénie a uveitídy z dôvodu očakávaného zvýšenia expozície desacetyl-rifabutínu. Ďalšie zníženie dávky rifabutínu sa neštudovalo. Treba pamätať na to, že dávka 150 mg dvakrát týždenne nemusí poskytovať optimálnu expozíciu rifabutínu a môže viesť k riziku rezistencie voči rifamycínu a zlyhaniu liečby.</p>
Antivírusové látky proti vírusu hepatitídy C (HCV)		
ledipasvir/sofosbuvir	<p>Interakcia so Stribildom sa neštudovala.</p> <p>Súbežné podávanie so Stribildom môže viesť k zvýšenej expozícii tenofoviru.</p>	<p>Zvýšené plazmatické koncentrácie tenofoviru vyplývajúce zo súbežného podávania Stribildu a ledipasviru/sofosbuviru môžu zvyšovať nežiaduce reakcie spojené s tenofovir-dizoproxilom,</p>

Liečivo podľa terapeutickej oblasti	Účinky na hladiny liečiva Priemerná percentuálna zmena AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania so Stribildom
<p>ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg jedenkrát denne) + elvitegravir/kobicistát (150 mg/150 mg jedenkrát denne)</p>	<p>Pozorované:</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>kobicistát: AUC: ↑ 59 % C_{min}: ↑ 325 % C_{max}: ↔</p>	<p>vrátane poruchy obličiek. Bezpečnosť tenofovir-dizoproxilom nebola stanovená pri použití s ledipasvirom/sofosbuvikom a látky na zlepšenie farmakokinetiky (napr. kobicistátom).</p> <p>Táto kombinácia sa má používať s opatrnosťou, s častým sledovaním obličiek, ak iné alternatívy nie sú k dispozícii (pozri časť 4.4).</p>
<p>Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg jedenkrát denne) + elvitegravir/kobicistát/ emtricitabín/tenofovir- dizoproxil (150 mg/150 mg/200 mg/245 mg jedenkrát denne)</p>	<p>sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007⁵: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 45 %</p> <p>velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 37 %</p> <p>elvitegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>kobicistát: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 71 %</p> <p>emtricitabín: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 36 % C_{min}: ↑ 45 %</p>	<p>Zvýšené plazmatické koncentrácie tenofoviru vyplývajúce zo súbežného podania Stribildu a sofosbuviru/velpatasviru môžu zvyšovať nežiaduce reakcie spojené s tenofovir-dizoproxilom vrátane poruchy funkcie obličiek. Bezpečnosť tenofovir-dizoproxilom nebola stanovená pri použití so sofosbuvikom/velpatasvirom a látky na zlepšenie farmakokinetiky (napr. kobicistátom).</p> <p>Táto kombinácia sa má používať s opatrnosťou s častým sledovaním obličiek (pozri časť 4.4).</p>

Liečivo podľa terapeutickej oblasti	Účinky na hladiny liečiva Priemerná percentuálna zmena AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania so Stribildom
sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir (400 mg/100 mg/ 100 mg + 100 mg jedenkrát denne) ⁶ + emtricitabín/ tenofovir-dizoproxil (200 mg/245 mg jedenkrát denne) ⁷	<p>Súbežné podávanie so Stribildom môže viesť k zvýšenej expozícii tenofoviru.</p> <p><u>emtricitabín:</u> AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p><u>tenofovir:</u> AUC: ↑ 39 % C_{max}: ↑ 48 % C_{min}: ↑ 47 %</p>	<p>Zvýšené plazmatické koncentrácie tenofoviru vyplývajúce zo súbežného podania Stribildu a sofosbuviru/velpatasviru/voxilapreviru môžu zvyšovať nežiaduce reakcie spojené s tenofovir-dizoproxilom vrátane poruchy funkcie obličiek. Bezpečnosť tenofovir-dizoproxilu nebola stanovená pri použití so sofosbuvírom/velpatasvírom/voxilaprevírom a látky na zlepšenie farmakokinetiky (napr. kobicistátom).</p>
sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir (400 mg/100 mg/ 100 mg + 100 mg jedenkrát denne) ⁶ + elvitegravir/kobicistát (150 mg/150 mg jedenkrát denne) ⁸	<p>sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 27 % C_{min}: neaplikovateľné</p> <p>GS-331007⁵: AUC: ↑ 43 % C_{max}: ↔ C_{min}: neaplikovateľné</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>kobicistát: AUC: ↑ 50 % C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 250 %</p>	<p>Táto kombinácia sa má používať s opatrnosťou s častým sledovaním obličiek (pozri časť 4.4).</p>

Liečivo podľa terapeutickej oblasti	Účinky na hladiny liečiva Priemerná percentuálna zmena AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania so Stribildom
Nukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy (NRTI)		
didanozín	Súbežné podávanie tenofovir-dizoproxililu a didanozínu má za následok 40-60 % zvýšenie systémovej expozície didanozínu.	<p>Súbežné podávanie Stribildu a didanozínu sa neodporúča.</p> <p>Zvýšená systémová expozícia didanozínu môže zvýšiť nežiaduce reakcie súvisiace s didanozínom. Zriedkavo boli hlásené prípady pankreatitídy a laktátovej acidózy, ktoré boli niekedy smrteľné. Súbežné podávanie tenofovir-dizoproxililu a didanozínu v dávke 400 mg denne bolo spojené s výrazným znížením počtu CD4 buniek, pravdepodobne z dôvodu intracelulárnej interakcie zvyšujúcej hladinu fosforylovaného (t. j. aktívneho) didanozínu. Dávka didanozínu znížená na 250 mg súbežne podávaná s tenofovir-dizoproxilom na liečbu HIV-1 bola spojená s hláseniami vysokej miery virologického zlyhania vo viacerých testovaných kombináciách.</p> <p>V prípade začatia liečby Stribildom u pacientov, ktorí v minulosti užívali didanozín alebo prerušili užívanie Stribildu a prešli na režim zahŕňajúci didanozín, však môže dôjsť ku krátkemu obdobiu výskytu merateľných hladín didanozínu a tenofoviru v plazme.</p>
Makrolidové antibiotiká		
klaritromycín	<p>Interakcia so žiadnou zložkou Stribildu sa neštudovala.</p> <p>Pri súbežnom podávaní so Stribildom sa môžu koncentrácie klaritromycínu a/alebo kobicistátu zmeniť.</p>	<p>U pacientov s normálnou renálnou funkciou alebo s ľahkou poruchou funkcie obličiek (ClCr 60–90 ml/min) nie je potrebná žiadna úprava dávky klaritromycínu. U pacientov s ClCr < 90 ml/min sa odporúča klinické sledovanie. U pacientov s ClCr < 60 ml/min sa má zvážiť použitie alternatívnych antibakteriálnych liekov.</p>
telitromycín	<p>Interakcia so žiadnou zložkou Stribildu sa neštudovala.</p> <p>Pri súbežnom podávaní so Stribildom sa môžu koncentrácie telitromycínu a/alebo kobicistátu zmeniť.</p>	<p>Pri súbežnom podávaní Stribildu sa odporúča klinické sledovanie.</p>

Liečivo podľa terapeutick ^{ej} oblasti	Účinky na hladiny liečiva Priemerná percentuálna zmena AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania so Stribildom
GLUKOKORTIKOIDY		
Všetky kortikosteroidy s výnimkou kožných prípravkov		
Kortikosteroidy, ktoré sa metabolizujú hlavne prostredníctvom CYP3A (vrátane betametazónu, budezonidu, flutikazónu, mometazónu, prednizónu, triamcinolónu).	<p>Interakcia so žiadnou zložkou Stribildu sa neštudovala.</p> <p>Plazmatické koncentrácie týchto liekov môžu byť pri súbežnom podávaní s liekom Stribild zvýšené, čo vedie k zníženiu sérových koncentrácií kortizolu.</p>	<p>Súbežné používanie lieku Stribild a kortikosteroidov, ktoré sa metabolizujú prostredníctvom CYP3A (napr. flutikazónpropionátu alebo iných inhalačných či nazálnych kortikosteroidov), môže zvýšiť riziko vzniku systémových účinkov kortikosteroidov vrátane Cushingovho syndrómu a adrenálnej supresie.</p> <p>Súbežné podávanie s kortikosteroidmi metabolizovanými prostredníctvom CYP3A sa neodporúča, ak potenciálny prínos pre pacienta neprevýši riziko. V prípade súbežného podávania s týmito kortikosteroidmi majú byť pacienti sledovaní z hľadiska systémových účinkov kortikosteroidov. Má sa zväžiť používanie iných kortikosteroidov, ktoré sú menej závislé od metabolizmu CYP3A, napr. beklometazón na intranazálne alebo inhalačné použitie, najmä pri dlhodobom používaní.</p>
LIEKY alebo DOPLNKY UŽÍVANÉ PERORÁLNE OBSAHUJÚCE POLYVALENTNÉ KATIÓNY (napr. Mg, Al, Ca, Fe, Zn)		
antacidová suspenzia obsahujúca horčík/hliník (jednorazová 20 ml dávka)/elvitegravir (jednorazová 50 mg dávka)/ritonavir (jednorazová 100 mg dávka)	<p>elvitegravir (antacidová suspenzia po ± 2 hodinách): AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>elvitegravir (súbežné podávanie): AUC: ↓ 45 % C_{min}: ↓ 41 % C_{max}: ↓ 47 %</p> <p>Plazmatické koncentrácie elvitegraviru sú nižšie pri používaní s antacidami z dôvodu lokálnej tvorby komplexov v gastrointestinálnom trakte, a nie z dôvodu zmien pH žalúdka.</p>	<p>Odporúča sa podávať Stribild a antacidá, lieky alebo doplnky užívané perorálne obsahujúce polyvalentné katióny, s odstupom najmenej 4 hodín.</p> <p>Informácie o ďalších látkach redukujúcich kyseliny (napríklad antagonisti H₂-receptorov a inhibítory protónovej pumpy), pozri časť Štúdie s inými liekmi.</p>

Liečivo podľa terapeutickej oblasti	Účinky na hladiny liečiva Priemerná percentuálna zmena AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania so Stribildom
Doplňky vápnika alebo železa (vrátane multivitamínov) Iné antacidá obsahujúce katióny Laxatíva obsahujúce katióny Sukralfát Pufrované lieky	Interakcia so žiadnou zložkou Stribildu sa neštudovala. Očakáva sa, že plazmatické koncentrácie elvitegraviru budú nižšie pri používaní s antacidami, liekmi alebo doplnkami užívanými perorálne obsahujúcimi polyvalentné katióny z dôvodu lokálnej tvorby komplexov v gastrointestinálnom trakte, a nie z dôvodu zmien pH žalúdka.	
PERORÁLNE ANTIDIABETIKÁ		
metformín	Interakcia so žiadnou zložkou Stribildu sa neštudovala. Kobicistát reverzibilne inhibuje MATE1 a koncentrácie metformínu sa môžu pri súbežnom podávaní so Stribildom zvýšiť.	U pacientov užívajúcich Stribild sa odporúča dôkladné sledovanie pacienta a úprava dávky metformínu.
NARKOTICKÉ ANALGETIKÁ		
metadón/elvitegravir/kobicistát	metadón: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ kobicistát: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ elvitegravir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Nie je potrebná žiadna úprava dávky metadónu.
metadón/tenofovir-dizoproxil	metadón: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ tenofovir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	

Liečivo podľa terapeutickej oblasti	Účinky na hladiny liečiva Priemerná percentuálna zmena AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania so Stribildom
buprenorfin/naloxon/elvitegravir/ kobicistát	<p>buprenorfin: AUC: ↑ 35 % C_{min}: ↑ 66 % C_{max}: ↔ 12 %</p> <p>naloxon: AUC: ↓ 28 % C_{max}: ↓ 28 %</p> <p>kobicistát: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>elvitegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p>	Nie je potrebná žiadna úprava dávky buprenorfinu/naloxonu.
PERORÁLNA ANTIKONCEPCIA		
drosiprenón/etinylestradiol (3 mg/0,02 mg jednorazová dávka)/kobicistát (150 mg jedenkrát denne)	<p>Interakcia so Stribildom sa neskúmala.</p> <p><i>Očakáva sa:</i> drosiprenón: AUC: ↑</p>	Pri súbežnom podávaní liekov obsahujúcich kobicistát s drosiprenónom sa môžu zvýšiť jeho plazmatické koncentrácie. Odporúča sa klinické monitorovanie kvôli možnosti vzniku hyperkaliémie.
norgestimát (0,180/0,215 mg jedenkrát denne)/etinylestradiol (0,025 mg jedenkrát denne)/ elvitegravir (150 mg jedenkrát denne)/kobicistát (150 mg jedenkrát denne) ⁴	<p>norgestimát: AUC: ↑ 126 % C_{min}: ↑ 167 % C_{max}: ↑ 108 %</p> <p>etinylestradiol: AUC: ↓ 25 % C_{min}: ↓ 44 % C_{max}: ↔</p> <p>elvitegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p>	<p>Pri súbežnom podávaní Stribildu a hormonálnej antikoncepcie treba postupovať opatrne. Hormonálna antikoncepcia má obsahovať najmenej 30 µg etinylestradiolu a drosiprenón alebo norgestimát ako progestagén alebo pacientky majú používať alternatívnu spoľahlivú metódu antikoncepcie (pozri časti 4.4 a 4.6).</p> <p>Dlhodobé účinky značných zvýšení expozície progestagénu nie sú známe.</p>
ANTIARYTMIKÁ		
digoxín (0,5 mg jednorazová dávka)/kobicistát (150 mg viacnásobná dávka)	<p>digoxín: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 41 %</p>	Pri kombinácii digoxínu so Stribildom sa odporúča sledovať hladiny digoxínu.
dizopyramid flekainid systémový lidokaín mexiletín propafenon	<p>Interakcia so žiadnou zložkou Stribildu sa neštudovala.</p> <p>Koncentrácie týchto antiarytmík sa môžu pri súbežnom podávaní s kobicistátom zvýšiť.</p>	Počas súbežného podávania so Stribildom treba postupovať opatrne a odporúča sa klinické sledovanie.
ANTIHYPERTENZÍVA		
metoprolol timolol	<p>Interakcia so žiadnou zložkou Stribildu sa neštudovala.</p> <p>Koncentrácie beta-blokátorov sa môžu pri súbežnom podávaní s kobicistátom zvýšiť.</p>	Pri súbežnom podávaní týchto látok so Stribildom sa odporúča klinické sledovanie a môže byť potrebné zníženie dávky.

Liečivo podľa terapeutickej oblasti	Účinky na hladiny liečiva Priemerná percentuálna zmena AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania so Stribildom
amlodipín diltiazem felodipín nikardipín nifedipín verapamil	Interakcia so žiadnou zložkou Stribildu sa neštudovala. Koncentrácie blokátorov vápnikových kanálov sa môžu pri súbežnom podávaní s kobicistátom zvýšiť.	Pri súbežnom podávaní týchto liekov so Stribildom sa odporúča klinické sledovanie terapeutických a nežiaducich účinkov.
ANTAGONISTI ENDOTELÍNOVÝCH RECEPTOROV		
bosentan	Interakcia so žiadnou zložkou Stribildu sa neštudovala. Súbežné podávanie so Stribildom môže viesť k zníženým expozíciám elvitegraviru a/alebo kobicistátu a k strate terapeutického účinku a vzniku rezistencie.	Treba zvážiť použitie alternatívnych antagonistov endotelínových receptorov.
ANTIKOAGULANCIA		
dabigatran	Interakcia so žiadnou zložkou Stribildu sa neštudovala. Súbežné podávanie s liekom Stribild môže zvýšiť koncentrácie dabigatranu v plazme s podobnými účinkami, ako boli pozorované v prípade iných silných ihibítorov P-gp.	Súbežné podávanie lieku Stribild a dabigatranu je kontraindikované.
apixaban rivaroxaban edoxaban	Interakcia so žiadnou zložkou Stribildu sa neštudovala. Súbežné podávanie s liekom Stribild môže viesť k zvýšeniu koncentrácie DOAC v plazme, čo môže viesť k zvýšenému riziku krvácania.	Súbežné podávanie apixabanu, rivaroxabanu alebo edoxabanu s liekom Stribild sa neodporúča.
warfarín	Interakcia so žiadnou zložkou Stribildu sa neštudovala. Súbežné podávanie so Stribildom môže ovplyvniť koncentrácie warfarínu.	Pri súbežnom podávaní Stribildu sa odporúča sledovať medzinárodný normalizovaný pomer (INR). INR sa má ďalej sledovať počas prvých týždňov po ukončení liečby Stribildom.
ANTIAGREGANCIA		
klopidogrel	Interakcia so žiadnou zložkou Stribildu sa neštudovala. Očakáva sa, že súbežné podávanie klopidogrelu s kobicistátom zníži koncentrácie aktívneho metabolitu v plazme, čo môže znížiť protidoštičkovú aktivitu klopidogrelu.	Súbežné podávanie klopidogrelu a Stribildu sa neodporúča.
prasugrel	Interakcia so žiadnou zložkou Stribildu sa neštudovala. Neočakáva sa, že Stribild bude mať klinicky relevantný účinok na plazmatické koncentrácie aktívneho metabolitu prasugrelu.	Úprava dávky prasugrelu sa nevyžaduje.

Liečivo podľa terapeutickej oblasti	Účinky na hladiny liečiva Priemerná percentuálna zmena AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania so Stribildom
ANTIKONVULZÍVA		
karbamazepín (200 mg dvakrát denne)/elvitegravir (150 mg jedenkrát denne)/kobicistát (150 mg jedenkrát denne)	<p>Súbežné podávanie karbamazepínu, silného induktora enzýmu CYP3A, môže významne znížiť plazmatické koncentrácie kobicistátu a elvitegraviru, čo môže spôsobiť stratu terapeutického účinku a vznik rezistencie.</p> <p>karbamazepín: AUC: ↑ 43 % C_{min}: ↑ 51 % C_{max}: ↑ 40 %</p> <p>elvitegravir: AUC: ↓ 69 % C_{min}: ↓ 97 % C_{max}: ↓ 45 %</p> <p>kobicistát: AUC: ↓ 84 % C_{min}: ↓ 90 % C_{max}: ↓ 72 %</p> <p>karbamazepín-10,11-epoxid: AUC: ↓ 35 % C_{min}: ↓ 41 % C_{max}: ↓ 27 %</p>	Súbežné podávanie Stribildu s karbamazepínom, fenobarbitálom alebo fenytoínom je kontraindikované (pozri časť 4.3).
INHALAČNÝ BETA-AGONISTA		
salmeterol	<p>Interakcia so žiadnou zložkou Stribildu sa neštudovala.</p> <p>Súbežné podávanie so Stribildom môže spôsobiť zvýšené plazmatické koncentrácie salmeterolu, čo je spojené s možným výskytom závažných a/alebo život ohrozujúcich nežiaducich reakcií.</p>	Súbežné podávanie salmeterolu a Stribildu sa neodporúča.
INHIBÍTORE REDUKTÁZY HMG CO-A		
rosuvastatín (jednorazová 10 mg dávka)/elvitegravir (jednorazová 150 mg dávka)/kobicistát (jednorazová 150 mg dávka)	<p>elvitegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>rosuvastatín: AUC: ↑ 38 % C_{min}: neaplikovateľné C_{max}: ↑ 89 %</p>	Koncentrácie rosuvastatínu sú pri podaní s elvitegravirom a kobicistátom prechodne zvýšené. Pri podávaní rosuvastatínu v kombinácii so Stribildom nie sú potrebné úpravy dávky.
atorvastatín (10 mg jednorazová dávka)/elvitegravir (150 mg jedenkrát denne)/kobicistát (150 mg jedenkrát denne)/emtricitabín (200 mg jedenkrát denne)/tenofovir alafenamid (10 mg jedenkrát denne)	<p>atorvastatín: AUC: ↑ 160 % C_{min}: nepočítané C_{max}: ↑ 132 %</p> <p>elvitegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p>	Koncentrácie atorvastatínu sú zvýšené pri súbežnom podávaní s elvitegravirom a kobicistátom. Pri súbežnom podávaní so Stribildom začnite podávať najnižšiu možnú dávku atorvastatínu a pacientku dôkladne monitorujte.

Liečivo podľa terapeutickej oblasti	Účinky na hladiny liečiva Priemerná percentuálna zmena AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania so Stribildom
pitavastatín	Interakcia so žiadnou zložkou Stribildu sa neštudovala. Koncentrácie pitavastatínu sa môžu pri podaní s elvitegravirom a kobicistátom zvýšiť.	Pri súbežnom podávaní Stribildu a pitavastatínu treba postupovať opatrne.
pravastatín fluvastatín	Interakcia so žiadnou zložkou Stribildu sa neštudovala. Pri podávaní s elvitegravirom a kobicistátom sa predpokladá prechodné zvýšenie koncentrácií týchto inhibítorov reductázy HMG Co-A.	Pri podávaní v kombinácii so Stribildom nie sú potrebné žiadne úpravy dávky.
lovastatín simvastatín	Interakcia so žiadnou zložkou Stribildu sa neštudovala.	Súbežné podávanie Stribildu s lovastatínom a simvastatínom je kontraindikované (pozri časť 4.3).
<i>INHIBÍTORE FOSFODIESTERÁZY TYPU 5 (PDE-5)</i>		
sildenafil tadalafil vardenafil	Interakcia so žiadnou zložkou Stribildu sa neštudovala. Inhibítory PDE-5 sa primárne metabolizujú prostredníctvom enzýmu CYP3A. Súbežné podávanie so Stribildom môže spôsobiť zvýšené plazmatické koncentrácie sildenafilu a tadalafilu, čo môže viesť k vzniku nežiaducich reakcií spojených s inhibítorom PDE-5.	Súbežné podávanie Stribildu a sildenafilu na liečbu pľúcnej arteriálnej hypertenzie je kontraindikované. Pri súbežnom podávaní Stribildu s tadalafilom na liečbu pľúcnej arteriálnej hypertenzie treba postupovať opatrne vrátane zváženia zníženia dávky. Na liečbu erektilnej dysfunkcie sa odporúča podávať súbežne so Stribildom jednorazovú dávku sildenafilu nepresahujúcu 25 mg v priebehu 48 hodín, jednorazovú dávku vardenafilu nepresahujúcu 2,5 mg v priebehu 72 hodín alebo jednorazovú dávku tadalafilu nepresahujúcu 10 mg v priebehu 72 hodín.
<i>ANTIDEPRESÍVA</i>		
escitalopram trazodón	Interakcia so žiadnou zložkou Stribildu sa neštudovala. Koncentrácie trazodónu sa môžu pri súbežnom podávaní s kobicistátom zvýšiť.	Odporúča sa opatrná titrácia dávky antidepresíva a sledovanie odpovede na antidepresívum.
<i>IMUNOSUPRESÍVA</i>		
cyklosporín sirolimus takrolimus	Interakcia so žiadnou zložkou Stribildu sa neštudovala. Koncentrácie týchto imunosupresív sa môžu pri podávaní s kobicistátom zvýšiť.	Pri súbežnom podávaní so Stribildom sa odporúča terapeutické sledovanie.

Liečivo podľa terapeutickej oblasti	Účinky na hladiny liečiva Priemerná percentuálna zmena AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania so Stribildom
SEDATÍVA/HYPNOTIKÁ		
buspirón klorazepát diazepam estazolam flurazepam perorálne podávaný midazolam triazolam zolpidem	Interakcia so žiadnou zložkou Stribildu sa neštudovala. Midazolam a triazolam sa primárne metabolizujú prostredníctvom enzýmu CYP3A. Súbežné podávanie so Stribildom môže spôsobiť zvýšené plazmatické koncentrácie týchto liekov, čo je spojené s možným rizikom výskytu závažných a/alebo život ohrozujúcich nežiaducich účinkov.	Súbežné podávanie Stribildu a perorálne podávaného midazolamu a triazolamu je kontraindikované (pozri časť 4.3). S inými sedatívami/hypnotikami môže byť potrebné zníženie dávky a odporúča sa sledovanie ich koncentrácií.
LIEKY NA DNU		
kolchicín	Interakcia so žiadnou zložkou Stribildu sa neštudovala. Súbežné podávanie so Stribildom môže spôsobiť zvýšené plazmatické koncentrácie tohto lieku.	Môže byť potrebné zníženie dávky kolchicínu. Stribild sa nemá podávať súbežne s kolchicínom pacientom s poruchou funkcie obličiek alebo pečene.

DOAC = priamy perorálny antikoagulant

¹ Keď budú k dispozícii údaje zo štúdií liekových interakcií.

² Štúdie vykonané s elvitegravírom posilneným prostredníctvom ritonavíru.

³ Toto sú lieky z rovnakej triedy, kde možno predpokladať podobné interakcie.

⁴ Štúdia vykonaná s použitím Stribildu.

⁵ Predominantný cirkulujúci metabolit sofosbuvíru.

⁶ Štúdia vykonaná s pridaním ďalších 100 mg voxilaprevíru s cieľom dosiahnuť expozíciu voxilaprevíru očakávanú u pacientov infikovaných HCV.

⁷ Štúdia vykonaná s emtricitabínom/tenofovir-dizoproxilom + darunavirom (800 mg) + ritonavírom (100 mg).

⁸ Štúdia s tabletou obsahujúcou fixnú kombináciu dávok elvitegravíru/kobicistátu/emtricitabínu/tenofovir-alafofenamidu.

Štúdie s inými liekmi

Na základe štúdie liekových interakcií vykonanej so zložkami Stribildu sa nepozorovali ani neočakávajú žiadne klinicky významné liekové interakcie medzi zložkami Stribildu a nasledujúcimi liekmi: entekavir, famciklovir, famotidín, omeprazol, ribavirín a sertralín.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy v reprodukčnom veku/antikoncepcia u mužov a žien

Používanie Stribildu musí byť sprevádzané používaním účinnej antikoncepcie (pozri časť 4.5).

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov (menej ako 300 ukončených gravidít) o použití Stribildu u gravidných žien. Veľké množstvo údajov u gravidných žien (viac ako 1 000 ukončených gravidít) však nepoukazuje na malformácie alebo fetálnu/neonatálnu toxicitu spojené s emtricitabínom a tenofovir-dizoproxilom.

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3).

Je potvrdené, že liečba kobicistátom a elvitegravírom počas druhého a tretieho trimestra gravidity vedie k zníženiu expozície elvitegravíru (pozri časť 5.2). Hladiny kobicistátu sa znižujú a nemusia poskytovať dostatočné zosilnenie. Značné zníženie expozície elvitegravíru môže viesť k virologickému zlyhaniu a zvýšenému riziku prenosu infekcie HIV z matky na dieťa. Preto sa liečba

Stribildom nemá začať počas gravidity a ženy, ktoré otehotnejú počas liečby Stribildom, majú prejsť na alternatívny režim (pozri časti 4.2 a 4.4).

Dojčenie

Nie je známe, či sa elvitegravir alebo kobicistát vylučujú do ľudského mlieka. Bolo preukázané, že sa emtricitabín a tenofovir vylučujú do ľudského mlieka. V štúdiách na zvieratách sa ukázalo, že elvitegravir, kobicistát a tenofovir sa vylučujú do materského mlieka. Nie sú dostatočné informácie o účinkoch elvitegraviru, kobicistátu, emtricitabínu a tenofovir-dizoproxilom u novorodencov/dojčiat, preto sa Stribild nemá užívať počas dojčenia.

Odporúča sa, aby ženy infikované HIV za žiadnych okolností nedojčili svoje deti, aby sa zabránilo prenosu HIV na dieťa.

Fertilita

O účinku Stribildu na plodnosť u ľudí nie sú k dispozícii žiadne údaje. Štúdie na zvieratách nepreukázali škodlivé účinky elvitegraviru, kobicistátu, emtricitabínu alebo tenofovir-dizoproxilom na fertilitu.

4.7 Oplynenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Stribild nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacienti však musia byť informovaní, že počas liečby Stribildom boli hlásené závraty, únava a nespavosť.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie považované za možno alebo pravdepodobne súvisiace so Stribildom v klinických štúdiách počas 144 týždňov u predtým neliečených dospelých pacientov boli nevoľnosť (16 %) a hnačka (12 %).

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami na Stribild v klinických štúdiách počas 48 týždňov u dospelých pacientov s virologickou supresiou boli nevoľnosť (3 % až 5 %) a únava (6 %).

U pacientov dostávajúcich tenofovir-dizoproxil boli hlásené zriedkavé prípady poruchy funkcie obličiek, renálneho zlyhania a menej časté prípady proximálnej renálnej tubulopatie (vrátane Fanconiho syndrómu), ktoré niekedy viedli k abnormalitám kostí (občas prispievajúcim k zlomeninám). U pacientov dostávajúcich Stribild sa odporúča sledovanie renálnej funkcie (pozri časť 4.4).

Vysadenie liečby Stribildom u pacientov súbežne infikovaných HIV a HBV môže byť spojené so závažnými akútnymi exacerbáciami hepatitídy (pozri časť 4.4).

Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie na Stribild z klinických štúdií fázy 3 GS-US-236-0102 a GS-US-236-0103 a nežiaduce reakcie na liečbu emtricitabínom a tenofovir-dizoproxilom zistené v klinických štúdiách a na základe skúseností po uvedení lieku na trh pri použití s inými antiretrovírusovými liekmi sú zoradené v tabuľke 2 nižšie, podľa tried orgánových systémov a najvyššej pozorovanej frekvencie. V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti. Frekvencie sú definované ako veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$) alebo zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$).

Tabuľka 2: Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií spojených so Stribildom založený na skúsenostiach zo štúdií fázy 3 GS-US-236-0102 a GS-US-236-0103 a nežiaducich reakcií na liečbu emtricitabínom a tenofovir-dizoproxilom zistených v klinických štúdiách a na základe skúseností po uvedení lieku na trh, pri použití s inými antiretrovirusovými liekmi

Frekvencia	Nežiaduca reakcia
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému:</i>	
Časté:	neutropénia ¹
Menej časté:	anémia ^{1,2}
<i>Poruchy imunitného systému:</i>	
Časté:	alergická reakcia ¹
<i>Poruchy metabolizmu a výživy:</i>	
Veľmi časté:	hypofosfatémia ^{1,3}
Časté:	hyperglykémia ¹ , hypertriglyceridémia ¹ , znížená chuť do jedla
Menej časté:	hypokaliémia ^{1,3}
Zriedkavé:	laktátová acidóza ¹
<i>Psychické poruchy:</i>	
Časté:	nespavosť, abnormálne sny
Menej časté:	samovražedné myšlienky a pokus o samovraždu (u pacientov s depesiou alebo psychiatrickým ochorením v anamnéze), depresia
<i>Poruchy nervového systému:</i>	
Veľmi časté:	bolesť hlavy, závrat
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu:</i>	
Veľmi časté:	hnačka, vracanie, nevoľnosť
Časté:	zvýšená amyláza vrátane zvýšenej pankreatickej amylázy ¹ , zvýšená sérová lipáza ¹ , bolesť brucha, dyspepsia, zápcha, abdominálna distenzia ¹ , plynatosť
Menej časté:	pankreatitída ¹
<i>Poruchy pečene a žľových ciest:</i>	
Časté:	zvýšené transaminázy ¹ , hyperbilirubinémia ¹
Zriedkavé:	steatóza pečene ¹ , hepatitída ¹
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva:</i>	
Veľmi časté:	vyrážka
Časté:	vezikulobulózne vyrážky ¹ , pustulárne vyrážky ¹ , makulopapulárne vyrážky ¹ , svrbenie ¹ , žihľavka ¹ , zmeny sfarbenia kože (zvýšená pigmentácia) ^{1,2}
Menej časté:	angioedém ¹
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva:</i>	
Veľmi časté:	zvýšená kreatínkináza ¹
Menej časté:	rabdomyolýza ^{1,3} , svalová slabosť ^{1,3}
Zriedkavé:	osteomalácia (prejavuje sa ako bolesť kostí a občas prispieva k zlomeninám) ^{1,3,5} , myopatia ^{1,3}
<i>Poruchy obličiek a močových ciest:</i>	
Časté:	zvýšená hladina kreatinínu v krvi ⁴
Menej časté:	renálne zlyhanie ⁴ , proximálna renálna tubulopatia vrátane získaného Fanconiho syndrómu ⁴ , proteinúria
Zriedkavé:	akútna tubulárna nekróza ¹ , nefritída (vrátane akútnej intersticiálnej nefritídy) ^{1,5} , nefrogénny diabetes insipidus ¹
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania:</i>	
Veľmi časté:	asténia ¹
Časté:	bolesť ¹ , únava

¹ Táto nežiaduca reakcia sa v klinických štúdiách fázy 3 nepozorovala pri Stribilde, ale bola identifikovaná v klinických štúdiách alebo na základe skúseností po uvedení emtricitabínu alebo tenofovir-dizoproxilom na trh pri použití s inými antiretrovirusovými liekmi.

² Pri podaní emtricitabínu pediatrickým pacientom sa často vyskytovala anémia a veľmi často zmeny sfarbenia kože (zvýšená pigmentácia).

³ Táto nežiaduca reakcia sa môže vyskytnúť ako dôsledok proximálnej renálnej tubulopatie. Bez jej výskytu sa nepovažuje za kauzálne spojený s tenofovir-dizoproxilom.

⁴ Pre bližšie informácie pozri časť 4.8, Opis vybraných nežiaducich reakcií.

⁵ Táto nežiaduca reakcia bola identifikovaná počas sledovania po uvedení lieku na trh v prípade emtricitabínu alebo tenofovir-dizoproxilom, nepozoroval sa však v randomizovaných kontrolovaných klinických štúdiách s emtricitabínom zahrňujúcich dospelých pacientov alebo HIV štúdiách s emtricitabínom zahrňujúcich pediatrických pacientov, ani v randomizovaných kontrolovaných klinických štúdiách s tenofovir-dizoproxilom ani v rozšírenom programe dostupnosti tenofovir-dizoproxilom. Kategória frekvencie bola stanovená zo štatistického výpočtu zakladajúceho sa na celkovom počte pacientov vystavených emtricitabínu v randomizovaných kontrolovaných klinických štúdiách (n = 1 563) alebo tenofovir-dizoproxilom v randomizovaných kontrolovaných klinických štúdiách a rozšírenom programe dostupnosti (n = 7 319).

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Porucha funkcie obličiek

Proximálna renálna tubulopatia sa vo všeobecnosti vyriešila alebo zlepšila po ukončení podávania tenofovir-dizoproxilom. U niektorých pacientov sa však poklesy klírensu kreatinínu úplne nevyriešili napriek vysadeniu tenofovir-dizoproxilom. U pacientov ohrozených poruchou funkcie obličiek (napríklad pacienti s východiskovými renálnymi rizikovými faktormi, pokročilým HIV ochorením alebo pacienti, ktorým sú súbežne podávané nefrotoxické lieky) existuje zvýšené riziko výskytu neúplného obnovenia renálnej funkcie napriek vysadeniu tenofovir-dizoproxilom (pozri časť 4.4).

V klinických štúdiách so Stribildom trvajúcich 144 týždňov prerušilo užívanie skúšaného lieku z dôvodu renálnej nežiaducej reakcie 13 (1,9 %) pacientov v skupine so Stribildom (n = 701) a 8 (2,3 %) pacientov v skupine s ATV/r+FTC/tenofovir-dizoproxilom (n = 355). Z týchto prerušení liečby došlo k 7 v skupine so Stribildom a k 1 v skupine s ATV/r+FTC/tenofovir-dizoproxilom počas prvých 48 týždňov. Typy renálnych nežiaducich reakcií pozorovaných so Stribildom boli v súlade s predchádzajúcimi skúsenosťami s tenofovir-dizoproxilom. U 4 (0,6 %) pacientov, ktorí dostávali Stribild, sa zistili laboratórne nálezy zodpovedajúce proximálnej tubulopatii, čo viedlo k prerušeniu liečby Stribildom počas prvých 48 týždňov. Od 48. týždňa do 144. týždňa neboli hlásené žiadne ďalšie prípady proximálnej renálnej tubulárnej dysfunkcie. U 2 z týchto 4 pacientov bola na začiatku štúdie prítomná porucha funkcie obličiek (t.j. odhadovaný klírens kreatinínu menej ako 70 ml/min). Laboratórne nálezy u týchto 4 pacientov s dôkazom proximálnej tubulopatie sa bez klinických následkov zlepšili po prerušení liečby Stribildom, ale nevyriešili sa úplne u všetkých pacientov. U troch (0,8 %) pacientov, ktorí dostávali ATV/r+FTC/tenofovir-dizoproxil, sa zistili laboratórne nálezy zodpovedajúce proximálnej renálnej tubulárnej dysfunkcii, čo viedlo k prerušeniu liečby ATV/r+FTC/tenofovir-dizoproxilom po 96. týždni (pozri časť 4.4).

U kobicistátovej zložky Stribildu bolo preukázané zníženie odhadovaného klírensu kreatinínu z dôvodu inhibície tubulárnej sekrécie kreatinínu bez ovplyvnenia glomerulárnej funkcie obličiek. V štúdiách GS-US-236-0102 a GS-US-236-0103 sa zníženia odhadovaného klírensu kreatinínu vyskytovali v skorej fáze liečby Stribildom, po ktorej sa stabilizovali. Priemerná zmena odhadovanej rýchlosti glomerulárnej filtrácie (*estimated glomerular filtration rate*, eGFR) podľa Cockcroftovej-Gaultovej metódy bola po 144 týždňoch liečby $-14,0 \pm 16,6$ ml/min pre Stribild, $-1,9 \pm 17,9,1$ ml/min pre EFV/FTC/tenofovir-dizoproxil a $-9,8 \pm 19,4$ ml/min pre ATV/r+FTC/tenofovir-dizoproxil.

Laktátová acidóza

Prípady laktátovej acidózy boli hlásené pri použití tenofovir-dizoproxilom v monoterapii alebo v kombinácii s inými antiretrovírusovými liekmi. U pacientov s predispozičnými faktormi, ako sú napríklad pacienti s dekompenzovaným ochorením pečene, alebo pacienti, ktorí súbežne užívajú lieky, o ktorých je známe, že vyvolávajú laktátovú acidózu, existuje zvýšené riziko, že u nich dôjde k závažnej laktátovej acidóze počas liečby tenofovir-dizoproxilom vrátane úmrtia.

Metabolické parametre

Počas antiretrovírusovej liečby sa môže zvýšiť telesná hmotnosť a hladiny lipidov a glukózy v krvi (pozri časť 4.4).

Syndróm imunitnej reaktívacie

U HIV-infikovaných pacientov s ťažkou imunodeficienciou môže v čase zahájenia CART vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne infekcie. Bol hlásený aj výskyt autoimunitných porúch (ako napríklad Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída), avšak hlásený

čas do ich nástupu je variabilnejší a tieto účinky sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby (pozri časť 4.4).

Osteonekróza

Boli hlásené prípady osteonekrózy, najmä u pacientov so všeobecne uznávanými rizikovými faktormi, pokročilým HIV ochorením alebo dlhodobou expozíciou CART. Frekvencia osteonekrózy nie je známa (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Štúdie so Stribildom

Bezpečnosť Stribildu u 50 predtým neliečených pediatrických pacientov infikovaných vírusom HIV-1 vo veku od 12 do < 18 rokov bola hodnotená počas 48 týždňov v otvorenej klinickej štúdií (GS-US-236-0112, pozri časť 5.1). V tejto štúdií bol bezpečnostný profil Stribildu podobný ako u dospelých (pozri časť 4.8 *Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií*). U 50 pediatrických pacientov dostávajúcich Stribild sa priemerná hodnota BMD zvýšila z východiskovej hodnoty po 48. týždeň o +0,68 % pre lumbálnu chrbticu a +0,77 % pre celé telo okrem hlavy. Priemerné zmeny z východiskového Z-skóre BMD (upravené podľa výšky a veku) v 48. týždni boli -0,09 pre lumbálnu chrbticu a -0,12 pre celé telo okrem hlavy.

Štúdie s emtricitabínom

Hodnotenie nežiaducich reakcií spojených s emtricitabínom je založené na skúsenostiach z troch pediatrických štúdií (n = 169), v ktorých boli predtým neliečení (n = 123) a predtým liečení (n = 46) pediatrickí pacienti infikovaní HIV vo veku od 4 mesiacov do 18 rokov liečení emtricitabínom v kombinácii s inými antiretrovírusovými látkami. Okrem nežiaducich reakcií hlásených u dospelých sa v klinických skúšaníach s pediatrickými pacientmi vyskytovala častejšie ako u dospelých anémia (9,5 %) a zmena farby pokožky (31,8 %) (pozri časť 4.8 *Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií*).

Štúdie s tenofovir-dizoproxilom

Hodnotenie nežiaducich reakcií spojených s tenofovir-dizoproxilom je založené na dvoch randomizovaných skúšaníach (štúdie GS-US-104-0321 a GS-US-104-0352) u 184 pediatrických pacientov infikovaných HIV-1 (vo veku od 2 do < 18 rokov), ktorí boli liečení tenofovir-dizoproxilom (n = 93) alebo placebo/aktívnym komparátorom (n = 91) v kombinácii s inými antiretrovírusovými látkami počas 48 týždňov (pozri časť 5.1). Nežiaduce reakcie pozorované u pediatrických pacientov, ktorí boli liečení tenofovir-dizoproxilom, boli v súlade s účinkami pozorovanými v klinických štúdiách tenofovir-dizoproxilom u dospelých (pozri časť 4.8 *Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií* a časť 5.1).

Poklesy BMD boli hlásené u pediatrických pacientov. U dospievajúcich infikovaných vírusom HIV-1 (vo veku od 12 do < 18 rokov) boli Z-skóre BMD pozorované u účastníkov dostávajúcich tenofovir-dizoproxil nižšie ako Z-skóre pozorované u účastníkov dostávajúcich placebo. U detí infikovaných vírusom HIV-1 (vo veku od 2 do 15 rokov) boli Z-skóre BMD pozorované u účastníkov, ktorí prešli na liečbu tenofovir-dizoproxilom, nižšie ako Z-skóre pozorované u účastníkov, ktorí zostali pri režime obsahujúcom stavudín alebo zidovudín (pozri časti 4.4 a 5.1).

V rámci štúdie GS-US-104-0352 bolo 89 pediatrických pacientov s mediánom veku 7 rokov (rozsah 2 až 15 rokov) vystavených tenofovir-dizoproxilom počas mediánu obdobia 331 týždňov. Ôsmi z 89 pacientov (9,0 %) ukončili liečbu skúšaným liekom z dôvodu renálnych nežiaducich udalostí. Päť jedincov (5,6 %) malo laboratórne nálezy klinicky zhodné s proximálnou renálnou tubulopatiou, z toho 4 ukončili liečbu tenofovir-dizoproxilom. U siedmich pacientov bola odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie (GFR) v rozsahu 70 až 90 ml/min/1,73 m². Z nich 3 pacienti zaznamenali klinicky významný pokles odhadovanej GFR počas liečby, ktorý sa zlepšil po prerušení podávania tenofovir-dizoproxilom.

Pre deti do 12 rokov nie sú k dispozícii dostatočné údaje o bezpečnosti. Neodporúča sa používať Stribild u tejto populácie (pozri časť 4.2).

Iné osobitné skupiny pacientov

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Keďže tenofovir-dizoproxil môže spôsobiť renálnu toxicitu, u každého dospelého pacienta s poškodením poruchou funkcie obličiek liečeného Stribildom sa odporúča dôkladné sledovanie renálnej funkcie (pozri časti 4.2, 4.4 a 5.2). Stribild sa neodporúča používať u pediatrických pacientov s poruchou funkcie obličiek (pozri časti 4.2 a 4.4).

Exacerbácie hepatitídy po vysadení liečby

U HIV-infikovaných pacientov súbežne infikovaných HBV bola po vysadení liečby klinicky a laboratórne preukázaná hepatitída (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Ak dôjde k predávkovaniu, pacient sa musí sledovať na symptómy toxicity (pozri časť 4.8) a v prípade potreby musí byť zahájená štandardná podporná liečba.

Neexistuje žiadna špecifická protilátka pri predávkovaní Stribildom. Keďže elvitegravir a kobicistát sa vo vysokej miere viažu na plazmatické proteíny, je nepravdepodobné, že by hemodialýzou alebo peritoneálnou dialýzou došlo k významnému odstráneniu elvitegraviru a kobicistátu. Až do 30 % dávky emtricitabínu a približne 10 % dávky tenofoviru sa môže odstrániť hemodialýzou. Nie je známe, či sa emtricitabín alebo tenofovir môže odstrániť peritoneálnou dialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotiká na systémové použitie; antivirotiká na liečbu HIV infekcií, kombinácie. ATC kód: J05AR09

Mechanizmus účinku a farmakodynamické účinky

Elvitegravir je inhibítor schopnosti HIV-1 integrázy transferovať vlákna (*integrase strand transfer inhibitor*, INSTI). Integráza je enzým kódovaný vírusom HIV-1, ktorý je potrebný na replikáciu vírusu. Inhibícia integrázy zabraňuje integrácii molekúl DNA vírusu HIV-1 do hostiteľskej genómovej DNA, čím sa zabráni tvorbe provírusu HIV-1 a rozširovaniu vírusovej infekcie.

Kobicistát je selektívny inhibítor mechanizmu účinku cytochrómov P450 podskupiny CYP3A. Kobicistátom spôsobená inhibícia metabolizmu sprostredkovaného prostredníctvom enzýmu CYP3A zosilňuje systémovú expozíciu substrátov enzýmu CYP3A, ako je napríklad elvitegravir, ktoré majú obmedzenú biologickú dostupnosť a ich polčas sa skraca prostredníctvom metabolizmu závislého od enzýmu CYP3A.

Emtricitabín je nukleozidový analóg cytidínu. Tenofovir-dizoproxil sa *in vivo* konvertuje na tenofovir, nukleozidomonofosfátový (nukleotidový) analóg adenoínmonofosfátu. Ako emtricitabín, tak aj tenofovir majú špecifickú aktivitu voči vírusu ľudskej imunodeficiencie (HIV-1 a HIV-2) a voči vírusu hepatitídy B.

Emtricitabín a tenofovir sa fosforylujú celulárnymi enzýmami na emtricitabíntrifosfát resp. tenofoviridifosfát. *In vitro* štúdie ukázali, že ako emtricitabín, tak aj tenofovir sa môžu úplne

fosforylovať, keď sa v bunkách kombinujú. Emtricitabíntrifosfát a tenofovir-difosfát kompetitívne inhibujú HIV-1 reverznú transkriptázu a spôsobujú prerušenie DNA reťazca.

Ako emtricitabíntrifosfát, tak aj tenofovir-difosfát sú slabé inhibítory DNA polymeráz u cicavcov a *in vitro* a *in vivo* toxicita voči mitochondriám sa nepreukázala.

Antivírusová *in vitro* aktivita

Dvojkombinácie liekov a trojkombinácia elvitegraviru, emtricitabínu a tenofoviru vykazovali synergistickú aktivitu v bunkovej kultúre. Antivírusová synergia bola zachovaná pre elvitegravir, emtricitabín a tenofovir pri testovaní v prítomnosti kobicistátu. Pre žiadne z týchto kombinácií sa nepozoroval antagonizmus.

Antivírusová aktivita elvitegraviru proti laboratórnym a klinickým izolátom HIV-1 bola vyhodnotená v lymfoblastoidných bunkách, monocytových/makrofágových bunkách a v lymfocytoch periférnej krvi, pričom hodnoty 50 %-nej efektívnej koncentrácie (EC_{50}) boli v rozsahu od 0,02 do 1,7 nM. Elvitegravir vykazoval antivírusovú aktivitu v bunkovej kultúre proti HIV-1 kmeňom A, B, C, D, E, F, G a O (hodnoty EC_{50} boli v rozsahu od 0,1 do 1,3 nM) a aktivitu proti HIV-2 (EC_{50} na úrovni 0,53 nM).

Kobicistát nevykazuje žiadnu merateľnú aktivitu proti HIV a neantagonizuje ani nezosilňuje antivírusové účinky elvitegraviru, emtricitabínu ani tenofoviru.

Antivírusová aktivita emtricitabínu proti laboratórnym a klinickým izolátom HIV-1 bola vyhodnotená v lymfoblastoidných bunkových líniiach, bunkovej línii MAGI-CCR5 a mononukleárných bunkách periférnej krvi. Hodnoty EC_{50} emtricitabínu boli v rozsahu od 0,0013 do 0,64 μ M. Emtricitabín vykazoval antivírusovú aktivitu v bunkovej kultúre proti HIV-1 kmeňom A, B, C, D, E, F a G (hodnoty EC_{50} boli v rozsahu od 0,007 do 0,075 μ M) a vykazoval kmeňovo špecifickú aktivitu proti HIV-2 (hodnoty EC_{50} boli v rozsahu od 0,007 do 1,5 μ M).

Antivírusová aktivita tenofoviru proti laboratórnym a klinickým izolátom HIV-1 bola vyhodnotená v lymfoblastoidných bunkových líniiach, primárnych monocytových/makrofágových bunkách a v lymfocytoch periférnej krvi. Hodnoty EC_{50} tenofoviru boli v rozsahu od 0,04 do 8,5 μ M. Tenofovir vykazoval antivírusovú aktivitu v bunkovej kultúre proti HIV-1 kmeňom A, B, C, D, E, F, G a O (hodnoty EC_{50} boli v rozsahu od 0,5 do 2,2 μ M) a kmeňovo špecifickú aktivitu proti HIV-2 (hodnoty EC_{50} boli v rozsahu od 1,6 do 5,5 μ M).

Rezistencia

V bunkovej kultúre

In vitro a u HIV-1 niektorých pacientov sa pozorovala rezistencia voči emtricitabínu alebo tenofoviru spôsobená vznikom substitúcie M184V alebo M184I v reverznej transkriptáze spojenej s rezistenciou voči emtricitabínu alebo substitúcie K65R v reverznej transkriptáze spojenej s rezistenciou voči tenofoviru. Okrem toho bola tenofovir-dizoproxilom klinicky selektovaná substitúcia K70E v HIV-1 reverznej transkriptáze a má za následok nízkoúrovňovú redukovanú citlivosť voči abakaviru, emtricitabínu, tenofoviru a lamivudínu.

Vírusy rezistentné voči emtricitabínu so substitúciou M184V/I boli skrížene rezistentné voči lamivudínu, ale zachovali si citlivosť voči didanozínu, stavudínu, tenofoviru a zidovudínu. Substitúcia K65R sa môže tiež selektovať abakavirom, stavudínom alebo didanozínom a má za následok redukovanú citlivosť voči týmto látkam a voči lamivudínu, emtricitabínu a tenofoviru. U pacientov s HIV-1 prechovávajúcim substitúciu K65R sa má vyhnúť užívaniu tenofovir-dizoproxilom.

HIV-1 pacientov exprimujúci tri alebo viac mutácií spojených s tymidínovými analógmi (*thymidine analogue associated mutations*, TAMs), ktoré zahŕňali buď M41L alebo L210W mutáciu reverznej transkriptázy, vykazoval redukovanú citlivosť voči tenofovir-dizoproxilom.

Izoláty HIV-1 so zníženou citlivosťou na elvitegravir boli selektované v bunkovej kultúre. Znížená citlivosť na elvitegravir bola najčastejšie spojená so substitúciami integrázy T66I, E92Q a Q148R. Ďalšie substitúcie integrázy selektované v bunkovej kultúre zahŕňali H51Y, F121Y, S147G, S153Y, E157Q a R263K. HIV-1 s raltegravírom selektovanými substitúciami T66A/K, Q148H/K a N155H vykazoval skríženú rezistenciu voči elvitegraviru. Primárne mutácie súvisiace s raltegravírom/elvitegravírom neovplyvňujú citlivosť na dolutegravir *in vitro*, keď sú prítomné ako jednotlivé mutácie, a prítomnosť ďalších sekundárnych mutácií (okrem Q148) tiež nemá za následok významné násobné zmeny pri pokusoch s miestne cielenými mutantmi.

Pre HIV-1 nemožno *in vitro* preukázať vznik žiadnej rezistencie voči kobicistátu z dôvodu jeho chýbajúcej antivírusovej aktivity.

Značná skrížená rezistencia sa pozorovala medzi väčšinou izolátov HIV-1 rezistentných voči elvitegraviru a raltegravírom a medzi izolátmi rezistentnými voči emtricitabínu a lamivudínom. U pacientov, u ktorých zlyhala liečba Stribildom a u ktorých HIV-1 vznikli substitúcie spojené s rezistenciou voči Stribildu sa vyskytoval vírus, ktorý zostal citlivý na všetky PI, NNRTI a väčšinu ostatných NRTI.

U predtým neliečených pacientov

V zlúčenej analýze pacientov predtým neliečených antiretrovírusovými liekmi dostávajúcich Stribild v štúdiách fázy 3 GS-US-236-0102 a GS-US-236-0103 trvajúcich 144. týždňov sa určovanie genotypu vykonávalo na plazmatických izolátoch HIV-1 všetkých pacientov s potvrdeným virologickým zlyhaním alebo s hodnotou HIV-1 RNA > 400 kópií/ml pri virologickom zlyhaní, v 48. týždni, v 96. týždni, v 144. týždni alebo v čase predčasného ukončenia užívania skúšaného lieku.

V 144. týždni sa pozoroval rozvoj jednej alebo viacerých primárnych substitúcií spojených s rezistenciou voči elvitegraviru, emtricitabínu alebo tenofoviru u 18 z 42 pacientov s použiteľnými genotypovými údajmi z párovaných izolátov na začiatku liečby a pri zlyhaní liečby Stribildom (2,6 %, 18/701 pacientov). Zo 18 pacientov, u ktorých vznikla vírusová rezistencia, došlo k 13 prípadom do 48. týždňa, k 3 prípadom došlo medzi 48. až 96. týždňom a k 2 prípadom došlo medzi 96. až 144. týždňom liečby. Vznikajúcimi substitúciami boli M184V/I (n = 17) a K65R (n = 5) v reverznej transkriptáze a E92Q (n = 9), N155H (n = 5), Q148R (n = 3), T66I (n = 2) a T97A (n = 1) v integráze. Ďalšími substitúciami v integráze, ktoré sa vyskytovali navyše k primárnej substitúcii INSTI spojenej s rezistenciou, boli H51Y, L68V, G140C, S153A, E157Q a G163R, pričom každá z nich sa vyskytla iba v jedinom prípade. U väčšiny pacientov, u ktorých sa rozvinuli substitúcie spojené s rezistenciou voči elvitegraviru, sa rozvinuli substitúcie spojené s rezistenciou voči emtricitabínu aj elvitegraviru. Vo fenotypových analýzach izolátov od pacientov v populácii analyzovanej na rezistencie malo 13 pacientov (31 %) izoláty HIV-1 so zníženou citlivosťou na elvitegravir, 17 pacientov (40 %) malo zníženú citlivosť na emtricitabín a 2 pacienti (5 %) mali zníženú citlivosť na tenofovir.

V štúdiu GS-US-236-0103 malo 27 pacientov, ktorí sa liečili Stribildom, na začiatku liečby HIV-1 so substitúciou K103N v reverznej transkriptáze spojenou s NNRTI a úspech virologickej liečby (82 % v 144. týždni) bol podobný ako u celkovej populácie (78 %), pričom u ich HIV-1 nevznikla rezistencia voči elvitegraviru, emtricitabínu ani tenofoviru.

U pacientov s virologickou supresiou

V klinických štúdiách u pacientov s virologickou supresiou, ktorí prešli z režimu liečby obsahujúcej inhibítor proteázy, posilnený prostredníctvom ritonaviru (PI+RTV) (štúdia GS-US-236-0115), NNRTI (štúdia GS-US-236-0121) alebo raltegravir (RAL) (štúdia GS-US-236-0123), nevznikla žiadna rezistencia voči Stribildu.

Dvadsať pacientov z týchto štúdií, ktorí prešli na Stribild, malo vo svojom historickom genotype pred začatím úvodnej antiretrovírusovej terapie substitúciu K103N spojenú s NNRTI. Osemnásť z týchto 20 pacientov si udržalo virologickú supresiu až do 48. týždňa. Dvaja pacienti s historickými substitúciami K103N ukončili liečbu predčasne s HIV-1 RNA < 50 kópií/ml z dôvodu porušenia protokolu.

Klinické skúsenosti

Účinnosť Stribildu u predtým neliečených dospelých pacientov infikovaných HIV-1 je založená na analýzach 144 týždňových údajov z 2 randomizovaných, dvojito zaslepených, aktívne kontrolovaných štúdií fázy 3, GS-US-236-0102 a GS-US-236-0103 (n = 1 408). Účinnosť Stribildu u dospelých pacientov infikovaných HIV-1 s virologickou supresiou je založená na analýzach 48-týždňových údajov z dvoch randomizovaných, otvorených štúdií (štúdie GS-US-236-0115 a GS-US-236-0121) a jednej otvorenej štúdií s jedinou skupinou (štúdia GS-US-236-0123) (n = 910, 628 pacientov dostávalo Stribild).

Predtým neliečení dospelí pacienti infikovaní HIV-1

V štúdií GS-US-236-0102 dostávali dospelí pacienti infikovaní HIV-1 predtým neliečení antiretrovírusovými liekmi liečbu Stribildom jedenkrát denne alebo liečbu kombináciou pevnej dávky EFV/FTC/tenofovir-dizoproxil jedenkrát denne. V štúdií GS-US-236-0103 dostávali dospelí pacienti infikovaní HIV-1 predtým neliečení antiretrovírusovými liekmi liečbu Stribildom jedenkrát denne alebo liečbu atazanavirom posilneným prostredníctvom ritonaviru (ATV/r) spolu s kombináciou pevnej dávky emtricitabínu (FTC)/tenofovir-dizoproxil. Pre obe štúdie sa po 48 týždňoch vyhodnotila miera virologickej odpovede v oboch liečebných skupinách. Virologická odpoveď bola definovaná ako dosiahnutie nemerateľnej vírusovej záťaž (< 50 kópií HIV-1 RNA/ml, snapshot analýza).

Počiatkové charakteristiky a výsledky liečby pre obe štúdie GS-US-236-0102 a GS-US-236-0103 sú uvedené v tabuľkách 3 a 4, v uvedenom poradí.

Tabuľka 3: Demografické a počiatkové charakteristiky dospelých pacientov infikovaných HIV-1 predtým neliečených antiretrovírusovými liekmi v štúdiách GS-US-236-0102 a GS-US-236-0103

	štúdia GS-US-236-0102		štúdia GS-US-236-0103	
	Stribild n = 348	EFV/FTC/ tenofovir-dizoproxil n = 352	Stribild n = 353	ATV/r + FTC/ tenofovir-dizoproxil n = 355
demografické charakteristiky				
priemerný vek, v rokoch (rozsah)	38,0 (18–67)		38,0 (19–72)	
pohlavie				
muži	89 %		90 %	
ženy	11 %		10 %	
etnikum				
belošské	63 %		74 %	
černošské/afroamerické	28 %		17 %	
ázijské	2 %		5 %	
iné	7 %		4 %	
počiatkové charakteristiky ochorenia^a				
priemerná počiatková hodnota plazmatickej HIV-1 RNA log ₁₀ kópií/ml (rozsah)	4,8 (2,6–6,5)		4,8 (1,7–6,6)	
percentuálny podiel pacientov s vírusovou záťažou $> 100\,000$ kópií/ml	33		40	
priemerný počiatkový počet buniek CD4+ (rozsah) x 10 ⁶ buniek/l	386 (3–1 348)		370 (5–1 132)	
percentuálny podiel pacientov s počtom buniek CD4+ ≤ 200 buniek/mm ³	13		13	

a Pacienti boli v oboch štúdiách rozvrstvení podľa východiskových hodnôt HIV-1 RNA.

Tabuľka 4: Virologický výsledok randomizovanej liečby v štúdiách GS-US-236-0102 a GS-US-236-0103 v 48. týždni (snapshot analýza)^a a 144. týždni^b

	48. týždeň				144. týždeň			
	štúdia GS-US-236-0102		štúdia GS-US-236-0103		štúdia GS-US-236-0102		štúdia GS-US-236-0103	
	Stribild n = 348	EFV/ FTC/ tenofovir- dizoproxil n = 352	Stribild n = 353	ATV/r + FTC/ tenofovir- dizoproxil n = 355	Stribild n = 348	EFV/ FTC/ Tenofovir- dizoproxil n = 352	Stribild n = 353	ATV/r + FTC/ tenofovir- dizoproxil n = 355
virologický úspech HIV-1 RNA < 50 kópií/ml	88 %	84 %	90 %	87 %	80 %	75 %	78 %	75 %
rozdiel v liečbe	3,6 % (95 % IS = -1,6 %, 8,8 %)		3,0 % (95 % IS = -1,9 %, 7,8 %)		4,9 % (95 % IS = -1,3 %, 11,1 %)		3,1 % (95 % IS = -3,2 %, 9,4 %)	
virologické zlyhanie^c	7 %	7 %	5 %	5 %	7 %	10 %	8 %	7 %
bez virologických údajov počas obdobia 48. alebo 144. týždňa								
ukončenie užívania skúšaného lieku z dôvodu nežiaduceho účinku alebo úmrtia ^d	3 %	5 %	3 %	5 %	6 %	8 %	6 %	8 %
ukončenie užívania skúšaného lieku z iných dôvodov a posledná dostupná hodnota HIV-1 RNA < 50 kópií/ml ^e	2 %	3 %	2 %	3 %	5 %	7 %	8 %	9 %
chýbajúce údaje počas tohto obdobia pri užívaní skúšaného lieku	0 %	0 %	0 %	0 %	1 %	0 %	1 %	1 %

a Obdobie 48. týždňa je definované ako obdobie medzi 309. a 378. dňom (vrátane).

b Obdobie 144. týždňa je definované ako obdobie medzi 967. a 1 050. dňom (vrátane).

c Zahŕňa pacientov, ktorí mali ≥ 50 kópií/ml v období 48. alebo 144. týždňa, pacientov, ktorí ukončili liečbu predčasne z dôvodu nedostatku alebo straty účinnosti, pacientov, ktorí ukončili liečbu z iných dôvodov než nežiaduceho účinku, úmrtia alebo nedostatku alebo straty účinnosti a v čase predčasného ukončenia liečby mali hodnotu vírusovej záťaže ≥ 50 kópií/ml.

d Zahŕňa pacientov, ktorí ukončili liečbu z dôvodu nežiaduceho účinku alebo úmrtia v akomkoľvek čase od 1. dňa v rámci celého obdobia, ak to malo za následok chýbajúce virologické údaje o liečbe počas daného obdobia.

e Zahŕňa pacientov, ktorí ukončili liečbu z iných dôvodov než nežiaduceho účinku, úmrtia alebo nedostatku alebo straty účinnosti, napr. odvolanie súhlasu, strata kontaktu a pod.

Stribild splnil kritériá nepodradenosti v dosiahnutí vírusovej záťaže HIV-1 RNA < 50 kópií/ml v porovnaní s efavirenzom/emtricitabínom/tenofovir-dizoproxilom a v porovnaní s atazanavirom/ritonavírom + emtricitabínom/tenofovir-dizoproxilom.

V štúdiu GS-US-236-0102 bolo priemerné zvýšenie počtu buniek CD4+ oproti počiatočnej hodnote v 48. týždni na úrovni 239 buniek/mm³ u pacientov liečených Stribildom a 206 buniek/mm³

u pacientov liečených EFV/FTC/tenofovir-dizoproxilom. Priemerné zvýšenie počtu buniek CD4+ v 144. týždni oproti počiatočnej hodnote bolo na úrovni 321 buniek/mm³ u pacientov liečených Stribildom a 300 buniek/mm³ u pacientov liečených EFV/FTC/tenofovir-dizoproxilom. V štúdiu GS-US-236-0103 bolo priemerné zvýšenie počtu buniek CD4+ oproti počiatočnej hodnote v 48. týždni na úrovni 207 buniek/mm³ u pacientov liečených Stribildom a 211 buniek/mm³ u pacientov liečených ATV/r+FTC/tenofovir-dizoproxilom. Priemerné zvýšenie počtu buniek CD4+ v 144. týždni oproti počiatočnej hodnote bolo na úrovni 280 buniek/mm³ u pacientov liečených Stribildom a 293 buniek/mm³ u pacientov liečených ATV/r+FTC/tenofovir-dizoproxilom.

Pacienti s virologickou supresiou infikovaní HIV-1

V štúdiách GS-US-236-0115 a GS-US-236-0121 pacienti museli byť buď na ich prvom alebo druhom antiretrovírusovom režime liečby bez virologického zlyhania v anamnéze, nesmeli mať aktuálne ani v anamnéze žiadnu rezistenciu voči antiretrovírusovým zložkám Stribildu a museli mať dosiahnutú supresiu PI+RTV alebo NNRTI v kombinácii s FTC/tenofovir-dizoproxilom (HIV-1 RNA < 50 kópií/ml) po dobu najmenej šiestich mesiacov pred skrúingom. Pacienti boli randomizovaní v pomere 2:1 buď na prechod na Stribild alebo na pokračovanie vo východiskovom antiretrovírusovom režime liečby (SBR) po dobu 48 týždňov. V štúdiu GS-US-236-0115 boli miery virologického úspechu nasledujúce: Stribild 93,8 % (272 z 290 pacientov), SBR 87,1 % (121 zo 139 pacientov). Priemerné zvýšenie počtu buniek CD4+ v 48. týždni oproti počiatočnej hodnote bolo na úrovni 40 buniek/mm³ u pacientov liečených Stribildom a 32 buniek/mm³ u pacientov liečených PI+RTV+FTC/tenofovir-dizoproxilom. V štúdiu GS-US-236-0121 boli miery virologického úspechu nasledujúce: Stribild 93,4 % (271 z 290 pacientov) a SBR 88,1 % (126 zo 143 pacientov). Priemerné zvýšenie počtu buniek CD4+ v 48. týždni oproti počiatočnej hodnote bolo na úrovni 56 buniek/mm³ u pacientov liečených Stribildom a 58 buniek/mm³ u pacientov liečených NNRTI+FTC/tenofovir-dizoproxilom.

V štúdiu GS-US-236-0123 mohli pacienti predtým dostávať iba RAL v kombinácii s FTC/tenofovir-dizoproxilom ako ich prvý antiretrovírusový režim liečby po dobu najmenej šiestich mesiacov. Pacienti museli mať dosiahnutú stabilnú supresiu po dobu najmenej šiestich mesiacov pred zaradením do štúdie, nesmeli mať aktuálne ani v anamnéze žiadnu rezistenciu voči antiretrovírusovým zložkám Stribildu a pri skrúingu museli mať HIV-1 RNA < 50 kópií/ml. Všetci 48 pacienti, ktorí dostali najmenej jednu dávku Stribildu, si do 48. týždňa udržali supresiu (HIV-1 RNA < 50 kópií/ml). Priemerné zvýšenie počtu buniek CD4+ v 48. týždni oproti počiatočnej hodnote bolo na úrovni 23 buniek/mm³.

Pediatrická populácia

Štúdie so Stribildom

Účinnosť a bezpečnosť Stribildu u predtým neliečených pediatrických pacientov infikovaných HIV-1 vo veku od 12 do menej ako 18 rokov sú založené na analýzach 48-týždňových údajov z otvorenej štúdie v jednej skupine GS-US-236-0112 (N = 50). Priemerný vek bol 15 rokov (rozsah 12 – 17), 70 % boli pacienti mužského pohlavia, 68 % černoši, 28 % ázijského pôvodu. Vo východiskovom bode bola priemerná hodnota HIV-1 RNA v plazme 4,60 log₁₀ kópií/ml, priemerný počet buniek CD4+ 399 buniek/mm³ (rozsah 133 – 734) a priemerná hodnota CD4+% 20,9 % (rozsah 4,5 – 41,1 %). U dvadsiatich percent bola východisková hodnota HIV-1 RNA v plazme > 100 000 kópií/ml.

V 48. týždni 44 z 50 (88 %) dospievajúcich pacientov liečených Stribildom dosiahlo hodnotu HIV-1 RNA < 50 kópií/ml a 4 dosiahli hodnotu HIV-1 RNA ≥ 50 kópií/ml, 1 pacient prerušil užívanie skúšaného lieku a 1 nemal v 48. týždni žiadne dostupné virologické údaje. Priemerný pokles HIV-1 RNA bol -3,16 log₁₀ kópií/ml a priemerný pokles počtu buniek CD4+ bol 229 buniek/mm³. Do 48. týždňa nebolo zistené žiadne vytvorenie rezistencie na Stribild.

Štúdie s emtricitabínom

U dojčiat a detí starších ako 4 mesiace väčšina pacientov užívajúcich emtricitabín dosiahla alebo si udržala úplnú supresiu HIV-1 RNA v plazme do 48. týždňa (89 % dosiahlo ≤ 400 kópií/ml a 77 % dosiahlo ≤ 50 kópií/ml).

Štúdie s tenofovir-dizoproxilom

V štúdií GS-US-104-0321 87 v minulosti liečených pacientov infikovaných HIV-1 vo veku od 12 do < 18 rokov bolo liečených tenofovir-dizoproxilom (n = 45) alebo placebom (n = 42) v kombinácii s optimalizovaným záložným režimom (OBR) počas 48 týždňov. Z dôvodu obmedzení štúdie nebol na základe hladín HIV-1 RNA v plazme v 24. týždni preukázaný žiadny prínos tenofovir-dizoproxilom v porovnaní s placebom.

U pacientov, ktorí dostávali liečbu tenofovir-dizoproxilom alebo placebom, bolo priemerné Z-skóre BMD pre lumbálnu chrbticu $-1,004$, resp. $-0,809$ a priemerné Z-skóre BMD pre celé telo bolo $-0,866$, resp. $-0,584$ vo východiskovom bode. Priemerné zmeny v 48. týždni (koniec dvojito zaslepanej fázy) v skupinách s tenofovir-dizoproxilom a s placebom boli $-0,215$, resp. $-0,165$ pre Z-skóre BMD pre lumbálnu chrbticu a $-0,254$, resp. $-0,179$ pre Z-skóre BMD pre celé telo. Priemerná miera nárastu BMD bola nižšia v skupine s tenofovir-dizoproxilom ako v skupine s placebom. V 48. týždni malo šesť dospievajúcich v skupine s tenofovir-dizoproxilom a jeden dospievajúci v skupine s placebom výrazný pokles BMD pre lumbálnu chrbticu (definovaný ako > 4 % pokles). U 28 pacientov dostávajúcich 96-týždňovú liečbu tenofovir-dizoproxilom pokleslo Z-skóre BMD o $-0,341$ pre lumbálnu chrbticu a $-0,458$ pre celé telo.

V štúdií GS-US-104-0352 bolo 97 predtým liečených pacientov vo veku od 2 do < 12 rokov so stabilnou virologickou supresiou pri režimoch obsahujúcich stavudín alebo zidovudín randomizovaných buď na nahradenie stavudínu alebo zidovudínu tenofovir-dizoproxilom (n = 48), alebo na pokračovanie v ich pôvodnom režime (n = 49) počas 48 týždňov. V 48. týždni malo 83 % pacientov v liečebnej skupine s tenofovir-dizoproxilom a 92 % pacientov v liečebnej skupine so stavudínom alebo zidovudínom koncentrácie HIV-1 RNA < 400 kópií/ml. Rozdiel v pomere pacientov, ktorí si zachovali < 400 kópií/ml v 48. týždni, bol ovplyvnený hlavne vyšším počtom prerušení liečby v skupine s tenofovir-dizoproxilom. Pri vylúčení chýbajúcich údajov malo 91 % pacientov v liečebnej skupine s tenofovir-dizoproxilom a 94 % pacientov v liečebnej skupine so stavudínom alebo zidovudínom koncentrácie HIV-1 RNA < 400 kópií/ml v 48. týždni.

Poklesy BMD boli hlásené u pediatrických pacientov. U pacientov dostávajúcich liečbu tenofovir-dizoproxilom alebo stavudínom alebo zidovudínom bolo priemerné Z-skóre BMD pre lumbálnu chrbticu $-1,034$, resp. $-0,498$ a priemerné Z-skóre BMD pre celé telo $-0,471$, resp. $-0,386$ vo východiskovom bode. Priemerné zmeny v 48. týždni (koniec randomizovanej fázy) v skupinách s tenofovir-dizoproxilom a stavudínom alebo zidovudínom boli $0,032$, resp. $0,087$ v Z-skóre BMD pre lumbálnu chrbticu a $-0,184$, resp. $-0,027$ v Z-skóre BMD pre celé telo. Priemerná rýchlosť kostného nárastu pre lumbálnu chrbticu v 48. týždni bola v liečebnej skupine s tenofovir-dizoproxilom a v liečebnej skupine so stavudínom alebo zidovudínom podobná. Kostný nárast pre celé telo bol nižší v skupine s tenofovir-dizoproxilom v porovnaní so skupinou so stavudínom alebo zidovudínom. Jeden účastník liečený tenofovir-dizoproxilom zaznamenal a žiadny účastník liečený stavudínom alebo zidovudínom nezaznamenal výrazný (> 4 %) pokles BMD pre lumbálnu chrbticu v 48. týždni. Z-skóre BMD poklesli o $-0,012$ pre lumbálnu chrbticu a o $-0,338$ pre celé telo u 64 účastníkov liečených tenofovir-dizoproxilom počas 96 týždňov. Z-skóre BMD neboli upravené podľa výšky ani hmotnosti.

V štúdií GS-US-104-0352 8 z 89 pediatrických pacientov (9,0 %) vystavených tenofovir-dizoproxilom ukončili liečbu skúšaným liekom z dôvodu renálnych nežiaducich udalostí. Päť jedincov (5,6 %) malo laboratórne nálezy klinicky zhodné s proximálnou renálnou tubulopatiou, z toho 4 ukončili liečbu tenofovir-dizoproxilom (medián expozície tenofovir-dizoproxilom 331 týždňov).

Bezpečnosť a účinnosť Stribildu u detí mladších ako 12 rokov neboli stanovené (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po perorálnom podaní Stribildu s jedlom u pacientov infikovaných HIV-1 sa pozorovali maximálne plazmatické koncentrácie 4 hodiny po podaní dávky v prípade elvitegraviru, 3 hodiny po podaní dávky v prípade kobicistátu, 3 hodiny po podaní dávky v prípade emtricitabínu a 2 hodiny v prípade tenofoviru po rýchlej premene tenofovir-dizoproxil. Ustálené priemerné hodnoty C_{max} , AUC_{tau} a C_{trough} (priemerná hodnota \pm SD) po viacerých dávkach Stribildu u pacientov infikovaných HIV-1 boli pre elvitegravir $1,7 \pm 0,39 \mu\text{g/ml}$, $23 \pm 7,5 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ a $0,45 \pm 0,26 \mu\text{g/ml}$ v uvedenom poradí, čo znamená inhibičný kvocient ~ 10 (pomer C_{trough} : upravená hodnota IC_{95} podľa naviazania na proteíny pre vírus HIV-1 divokého typu). Zodpovedajúce ustálené priemerné hodnoty C_{max} , AUC_{tau} a C_{trough} (priemerná hodnota \pm SD) boli pre kobicistát $1,1 \pm 0,40 \mu\text{g/ml}$, $8,3 \pm 3,8 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ a $0,05 \pm 0,13 \mu\text{g/ml}$, pre emtricitabín $1,9 \pm 0,5 \mu\text{g/ml}$, $13 \pm 4,5 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ a $0,14 \pm 0,25 \mu\text{g/ml}$ a pre tenofovir $0,45 \pm 0,16 \mu\text{g/ml}$, $4,4 \pm 2,2 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ a $0,1 \pm 0,08 \mu\text{g/ml}$.

V porovnaní so stavom nalačno malo podanie Stribildu s ľahkým jedlom (~ 373 kcal, 20 % tuku) alebo s jedlom s vysokým obsahom tukov (~ 800 kcal, 50 % tuku) za následok zvýšené expozície elvitegraviru a tenofoviru. Pre elvitegravir sa hodnoty C_{max} a AUC zvýšili o 22 % a 36 % s ľahkým jedlom a o 56 % a 91 % s jedlom s vysokým obsahom tukov, v uvedenom poradí. Hodnoty C_{max} a AUC tenofoviru sa s ľahkým jedlom zvýšili o 20 % a 25 %, v uvedenom poradí, zatiaľ čo s jedlom s vysokým obsahom tukov hodnotu C_{max} ďalej neovplyvnilo a hodnota AUC sa zvýšila o 25 %. Ľahké jedlo neovplyvnilo expozície kobicistátu, a aj keď jedlo s vysokým obsahom tukov malo za následok mierny pokles hodnôt C_{max} a AUC o 24 % a 18 %, v uvedenom poradí, nepozoroval sa žiadny rozdiel v jeho farmakologickom zosilňujúcom účinku na elvitegravir. Expozície emtricitabínu neboli ovplyvnené ľahkým jedlom ani jedlom s vysokým obsahom tukov.

Distribúcia

Elvitegravir je z 98–99 % naviazaný na ľudské plazmatické proteíny a táto väzba je nezávislá od koncentrácie lieku v rozsahu od 1 ng/ml do 1 600 ng/ml. Priemerný pomer koncentrácie lieku v plazme a krvi bol 1,37. Kobicistát je z 97–98 % naviazaný na ľudské plazmatické proteíny a priemerný pomer koncentrácie lieku v plazme a krvi bol 2.

Po intravenóznom podaní bol distribučný objem emtricitabínu a tenofoviru približne 1 400 ml/kg, resp. 800 ml/kg. Po perorálnom podaní emtricitabínu alebo tenofovir-dizoproxil sa emtricitabín a tenofovir distribuujú do celého tela. Väzba emtricitabínu na ľudské plazmatické proteíny *in vitro* bola < 4 % a nezávislá od koncentrácie pri rozmedzí 0,02 až 200 $\mu\text{g/ml}$. Pri maximálnej plazmatickej koncentrácii bol priemerný pomer koncentrácie lieku v plazme a krvi $\sim 1,0$ a priemerný pomer koncentrácie lieku v spermiiach a plazme bol $\sim 4,0$. Proteínová väzba tenofoviru na plazmatické alebo sérové proteíny *in vitro* bola menej ako 0,7 resp. 7,2 %, v rozmedzí koncentrácie tenofoviru 0,01 až 25 $\mu\text{g/ml}$.

Biotransformácia

Elvitegravir prechádza oxidačným metabolizmom prostredníctvom enzýmu CYP3A (hlavná cesta) a glukuronidáciou prostredníctvom enzýmov UGT1A1/3 (vedľajšia cesta). Po perorálnom podaní posilneného [^{14}C]elvitegraviru bol elvitegravir prevládajúcou zložkou v plazme reprezentujúcou ~ 94 % rádioaktivity v obeh. Metabolity aromatickej a alifatickej hydroxylácie alebo glukuronidácie sú prítomné vo veľmi nízkych koncentráciách, vykazujú značne nižšiu aktivitu proti HIV a neprispievajú k celkovej antivírusovej aktivite elvitegraviru.

Kobicistát sa metabolizuje prostredníctvom oxidácie sprostredkovanej enzýmom CYP3A a/alebo CYP2D6 a neprechádza glukuronidáciou. Po perorálnom podaní [^{14}C]kobicistátu bolo 99 % rádioaktivity v obeh v plazme vo forme nezmeneného kobicistátu.

In vitro štúdie naznačujú, že emtricitabín nie je inhibítorom ľudských enzýmov CYP450. Po podaní [¹⁴C]emtricitabínu sa zistilo vylúčenie celej dávky emtricitabínu v moči (~86 %) a stolici (~14 %). 13 % dávky sa zistilo v moči vo forme troch predpokladaných metabolitov. Biotransformácia emtricitabínu zahŕňa oxidáciu tiolovej skupiny na formu 3'-sulfoxid diastereomérov (približne 9 % dávky) a konjugáciu s kyselinou glukurónovou na formu 2'-O-glukuronidu (približne 4 % dávky). Neboli identifikované žiadne iné metabolity.

In vitro štúdie preukázali, že ani tenofovir-dizoproxil, ani tenofovir nie sú substrátmi pre enzýmy CYP450. Okrem toho tenofovir v koncentráciách podstatne vyšších (približne 300-násobne) ako tie, ktoré boli pozorované *in vivo*, neinhiboval *in vitro* metabolizmus lieku sprostredkovaný niektorou z hlavných ľudských izoformiem CYP450 podieľajúcich sa na biotransformácii lieku (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1 alebo CYP1A1/2). Tenofovir-dizoproxil nemal účinok na žiadnu z izoformiem CYP450 s výnimkou CYP1A1/2, pri ktorej sa pozorovalo malé (6 %), ale štatisticky významné zníženie metabolizmu substrátu CYP1A1/2.

Eliminácia

Po perorálnom podaní [¹⁴C]elvitegraviru/ritonaviru sa 94,8 % z dávky zistilo v stolici, čo je v súlade s hepatobiliárnou elimináciou elvitegraviru, a 6,7 % z podanej dávky sa zistilo v moči. Medián terminálneho plazmatického polčasu elvitegraviru po podaní Stribildu je približne 12,9 hodiny.

Po perorálnom podaní [¹⁴C]kobicistátu sa 86 % a 8,2 % z dávky zistilo v stolici a moči, v uvedenom poradí. Medián terminálneho plazmatického polčasu kobicistátu po podaní Stribildu je približne 3,5 hodiny a s ním spojené expozície kobicistátu majú za výsledok hodnotu C_{trough} elvitegraviru približne 10-násobne vyššiu, než je upravená hodnota IC_{95} podľa naviazania na proteíny pre vírus HIV-1 divokého typu.

Emtricitabín sa primárne vylučuje obličkami s kompletným výťažkom dávky získaným z moču (približne 86 %) a stolice (približne 14 %). Trinásť percent dávky emtricitabínu sa znovu získalo v moči vo forme troch metabolitov. Systémový klírens emtricitabínu je v priemere 307 ml/min. Eliminačný polčas emtricitabínu je po perorálnom podaní približne 10 hodín.

Tenofovir sa primárne vylučuje obličkami, ako filtráciou tak aj aktívnym tubulárnym transportným systémom (ľudským transportérom organických aniónov [*human organic anion transporter*, hOAT1]), pričom približne 70-80 % nezmenenej dávky sa po intravenóznom podaní vylúči do moču. Zrejmy klírens tenofoviru bol v priemere približne 307 ml/min. Renálny klírens, ktorý je v nadbytku hodnoty glomerulárnej filtrácie sa odhaduje na približne 210 ml/min. To poukazuje na skutočnosť, že aktívna tubulárna sekrécia je dôležitou súčasťou eliminácie tenofoviru. Eliminačný polčas tenofoviru je po perorálnom podaní približne 12 až 18 hodín.

Starší pacienti

Farmakokinetické vlastnosti elvitegraviru, kobicistátu, emtricitabínu a tenofoviru neboli u starších pacientov (nad 65 rokov) vyhodnotené.

Pohlavie

Pre elvitegravir posilnený kobicistátom, emtricitabín a tenofovir-dizoproxil sa nezistili žiadne klinicky významné farmakokinetické rozdiely v dôsledku pohlavia.

Etnikum

Pre elvitegravir posilnený kobicistátom, emtricitabín a tenofovir-dizoproxil sa nezistili žiadne klinicky významné farmakokinetické rozdiely v dôsledku etnického pôvodu.

Pediatrická popluácia

Expozície elvitegraviru a tenofoviru dosiahnuté u pediatrických pacientov vo veku 12 až < 18 rokov dostávajúcich Stribild v rámci štúdie GS-US-236-0112 sa zvýšili o 30 %, resp. 37 % v porovnaní s kontrolnými výsledkami u dospelých v minulosti. Expozície tenofoviru boli v rozsahu expozícií pozorovaných pri režimoch s posilneným inhibítorom proteázy obsahujúcich tenofovir-dizoproxil. Expozície kobicistátu a emtricitabínu u pediatrických pacientov vo veku 12 až <18 rokov boli podobné expozíciám dosiahnutým u dospelých.

Farmakokinetika elvitegraviru alebo kobicistátu u pediatrických účastníkov vo veku < 12 rokov nebola plne stanovená.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov neinfikovaných HIV-1 so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu nižší ako 30 ml/min) bola vykonaná štúdia farmakokinetiky elvitegraviru posilneného kobicistátom. Medzi pacientmi so závažnou poruchou funkcie obličiek a zdravými osobami sa nepozorovali žiadne klinicky významné rozdiely farmakokinetiky elvitegraviru ani kobicistátu. U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávky elvitegraviru ani kobicistátu. Farmakokinetika emtricitabínu a tenofoviru je u pacientov s poruchou funkcie obličiek zmenená. U pacientov s klírensom kreatinínu nižším ako 50 ml/min alebo v poslednej fáze renálneho ochorenia, ktoré si vyžaduje dialýzu, boli hodnoty C_{max} a AUC emtricitabínu a tenofoviru zvýšené (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie pečene

Elvitegravir aj kobicistát sa primárne metabolizujú a vylučujú pečeňou. U pacientov neinfikovaných HIV-1 so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene bola vykonaná štúdia farmakokinetiky elvitegraviru posilneného kobicistátom. Medzi pacientmi so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene a zdravými osobami sa nepozorovali žiadne klinicky významné rozdiely farmakokinetiky elvitegraviru ani kobicistátu. U pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávky elvitegraviru ani kobicistátu. Účinok závažnej poruchy funkcie pečene na farmakokinetiku elvitegraviru alebo kobicistátu sa neštudoval. Farmakokinetika emtricitabínu sa neštudovala u pacientov s poruchou funkcie pečene, avšak emtricitabín sa výrazne nemetabolizuje pečeňovými enzýmami, a preto by mal byť vplyv poruchy funkcie pečene obmedzený. Nepozorovali sa žiadne klinicky významné zmeny farmakokinetiky tenofoviru u pacientov s poruchou funkcie pečene. U pacientov s poruchou funkcie pečene preto nie je potrebná žiadna úprava dávky tenofovir-dizoproxilu.

Súbežná infekcia vírusom hepatitídy B a/alebo hepatitídy C

Farmakokinetika emtricitabínu a tenofovir-dizoproxilu neboli dostatočne vyhodnotené u pacientov súbežne infikovaných vírusom hepatitídy B a/alebo C. Obmedzené údaje z populačnej farmakokinetickej analýzy (n = 24) naznačujú, že infekcia vírusom hepatitídy B a/alebo hepatitídy C nemá žiadny klinicky významný účinok na expozíciu posilneného elvitegraviru.

Gravidita a obdobie po pôrode

Výsledky hlásečné z prospektívnej štúdie (IMPAACT P1026s) preukázali, že liečba režimami obsahujúcimi kobicistát a elvitegravir počas gravidity vedie k nižším expozíciám elvitegraviru a kobicistátu (tabuľka 5).

Tabuľka 5: Zmeny farmakokinetických parametrov zo štúdie IMPAACT P1026s týkajúcej sa elvitegraviru a kobicistátu u žien, ktoré dostávali režimy obsahujúce kobicistát a elvitegravir počas druhého a tretieho trimestra gravidity v porovnaní so spárovanými popôrodnými údajmi

Porovnanie so spárovanými údajmi po pôrode, n	Priemerná zmena farmakokinetických parametrov elvitegraviru ^a			Priemerná zmena farmakokinetických parametrov kobicistátu ^a		
	AUC ₂₄	C _{max}	C ₂₄	AUC ₂₄	C _{max}	C ₂₄
2T/PP, n = 14	↓ 24 % ^b	↓ 8 %	↓ 81 % ^b	↓ 44 % ^b	↓ 28 % ^b	↓ 60 % ^b
3T/PP, n = 24	↓ 44 % ^b	↓ 28 % ^b	↓ 89 % ^b	↓ 59 % ^b	↓ 38 % ^b	↓ 76 % ^b

2T = druhý trimester; 3T = tretí trimester; PP = po pôrode

a spárované porovnania

b P < 0,10 v porovnaní so stavom po pôrode

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Elvitegravir bol negatívny v *in vitro* bakteriálnom teste mutagénosti (Amesov test) a negatívny v *in vivo* skúške s potkaními mikrojadrami pri dávkach do 2 000 mg/kg. V *in vitro* teste chromozómových anomálií bol elvitegravir s metabolickou aktiváciou negatívny, bez aktivácie sa však nepozorovala jednoznačná odpoveď.

V klasických skúškach genotoxicity nebol kobicistát mutagénny ani klastogénny. *Ex vivo* štúdie vykonané na králikoch a *in vivo* štúdie vykonané na psoch naznačujú, že kobicistát má nízky potenciál pre predĺženie intervalu QT a môže mierne predlžovať interval PR a znižovať funkciu ľavej srdcovej komory pri koncentráciách najmenej 11-násobne vyšších než je expozícia u ľudí pri odporúčanej dávke 150 mg denne. V humánnej klinickej štúdií vykonanej u 35 zdravých osôb nenaznačovali echokardiogramy vykonané na začiatku liečby a po podávaní 150 mg kobicistátu jedenkrát denne po dobu najmenej 15 dní žiadnu klinicky významnú zmenu funkcie ľavej srdcovej komory.

Štúdie reprodukčnej toxicity s kobicistátom vykonané na potkanoch a králikoch nepreukázali žiadne účinky na párenie, fertilitu, graviditu ani fetálne parametre. U potkanov sa však pozorovali zvýšený výskyt postimplantačných potratov a znížená hmotnosť plodov, súvisiace s významnými zníženiami telesnej hmotnosti matiek pri dávke 125 mg/kg/deň.

Dlhodobé perorálne štúdie karcinogenity s elvitegravírom a kobicistátom nepreukázali u myší a potkanov žiadny karcinogénny potenciál.

Predklinické údaje pre emtricitabín získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu a reprodukčnej toxicity a vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Predklinické údaje pre tenofovir-dizoproxil získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu a reprodukčnej toxicity a vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Nálezy zo štúdií toxicity po opakovanom podávaní u potkanov, psov a opíc pri expozíciách vyšších alebo rovnakých ako sú klinické expozície a s možným významom pre klinické použitie zahŕňali zmeny obličiek a kostí a pokles koncentrácie sérových fosfátov. Toxicita voči kostiam sa diagnostikovala ako osteomalácia (opice) a znížená hustota minerálov v kostiach (potkany a psy). Štúdie reprodukčnej toxicity na potkanoch a králikoch nepreukázali žiadne účinky na párenie, fertilitu, graviditu ani fetálne parametre. V štúdií peri-/postnatálnej toxicity však tenofovir-dizoproxil v dávkach toxických pre matku redukoval index životaschopnosti a hmotnosť mláďat.

Liečivá elvitegravir, kobicistát a tenofovir-dizoproxil zostávajú dlhodobo v životnom prostredí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

sodná soľ kroskarmelózy
hydroxypropylcelulóza
laktóza (ako monohydrát)
magnéziumstearát
mikrokryštalická celulóza
oxid kremičitý
laurylsulfát sodný

Filmový obal

indigotín, hlinitý lak (E132)
makrogol 3350 (E1521)
polyvinylalkohol (čiastočne hydrolyzovaný) (E1203)
mastenec (E553B)
oxid titaničitý (E171)
žltý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou. Fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Fľaša z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) s polypropylénovým detským bezpečnostným uzáverom, s obsahom 30 filmom obalených tabliet a silikagélového vysúšadla.

K dispozícii sú nasledujúce veľkosti balenia: škatule s 1 fľašou po 30 filmom obalených tabliet a škatule s 90 (3 fľaše po 30) filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 24. mája 2013
Dátum posledného predĺženia registrácie: 19. apríl 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

{MM/RRRR}

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ
(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).
- **Dodatočné opatrenia na minimalizáciu rizika**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii zabezpečí, že všetkým lekárom, ktorí budú predpisovať/používať Stribild u dospelých pacientov, bude poskytnutý vzdelávací balík pre lekárov obsahujúci nasledujúce položky:

- I. Súhrn charakteristických vlastností lieku,
- II. vzdelávaciu brožúru o Stribilde pre lekárov predpisujúcich liek dospelým pacientom.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii musí nechať odsúhlasiť obsah a formát medicínskeho vzdelávacieho balíka národným kompetentným orgánom v každom členskom štáte pred distribúciou na jeho území.

Vzdelávacia brožúra o Stribilde pre lekárov predpisujúcich liek dospelým pacientom má obsahovať nasledovné kľúčové informácie týkajúce sa bezpečnosti:

1. že existuje zvýšené riziko renálneho ochorenia u pacientov infikovaných HIV súvisiace s užívaním liekov obsahujúcich tenofovir-dizoproxilfumarát, ako je napríklad Stribild.
2. že pacienti, ktorí v minulosti prerušili liečbu tenofovir-dizoproxilom z dôvodu renálnej toxicity, sa nemajú liečiť Stribildom.
3. že pacientom sa má pred začatím liečby Stribildom vypočítať klírens kreatinínu a určiť hladina glukózy v moči a hladina proteínov v moči.
4. dôležitosť pravidelného sledovania klírnsu kreatinínu, sérových fosfátov, hladiny glukózy v moči a hladiny proteínov v moči počas liečby Stribildom.
5. odporúčaný rozvrh sledovania renálnej funkcie so zvážením prítomnosti alebo absencie ďalších rizikových faktorov súvisiacich s poruchou funkcie obličiek.
6. že kobicistát inhibuje tubulárnu sekréciu kreatinínu a môže spôsobiť mierne zvýšenia sérového kreatinínu a mierne poklesy klírnsu kreatinínu bez ovplyvnenia glomerulárnej funkcie obličiek.
7. že u pacientov, u ktorých sa potvrdí zvýšenie hladiny sérového kreatinínu o viac ako 26,5 $\mu\text{mol/l}$ (0,3 mg/dl) oproti počiatočnej hodnote, sa má dôkladne sledovať renálna bezpečnosť.
8. že sa treba vyhnúť použitiu Stribildu pri súbežnom alebo nedávnom použití nefrotoxických liekov. Ak sa Stribild používa s nefrotoxickými liekmi, má sa starostlivo sledovať renálna funkcia podľa odporúčaného rozvrhu.
9. že sa pri liečbe dospievajúcich pacientov odporúča multidisciplinárny prístup.
10. že Stribild sa neodporúča používať u dospievajúcich pacientov s poruchou funkcie obličiek.
11. že ak sa potvrdí hodnota pre sérové fosfáty $< 3,0$ mg/dl (0,96 mmol/l) u dospievajúceho pacienta dostávajúceho Stribild, je potrebné opakovane vyhodnotiť funkciu obličiek v priebehu jedného týždňa. Ak existuje podozrenie na renálne abnormality alebo ak boli zistené, je potrebná konzultácia s nefrológom s cieľom zväžiť prerušenie liečby Stribildom.
12. že tenofovir-dizoproxilfumarát môže spôsobiť pokles BMD a účinky zmien v BMD spojené s tenofovir-dizoproxilfumarátom na dlhodobé zdravie kostí a budúce riziko zlomenín nie sú v súčasnosti u dospievajúcich pacientov známe.
13. že ak sa zistí alebo existuje podozrenie na výskyt kostných abnormalít, je potrebná konzultácia s endokrinológom a/alebo nefrológom.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE

OZNAČENIE FLAŠE A ŠKATULE

1. NÁZOV LIEKU

Stribild 150 mg/150 mg/200 mg/245 mg filmom obalené tablety
elvitegravir/kobicistát/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 150 mg elvitegraviru, 150 mg kobicistátu, 200 mg emtricitabínu a 245 mg tenofovir-dizoproxil (čo zodpovedá 300 mg tenofovir-dizoproxilfumarátu, alebo 136 mg tenofoviru).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu, ďalšie informácie sú uvedené v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 filmom obalených tabliet.

30 tabliet.

90 (3 fľaše po 30) filmom obalených tabliet.

90 (3 fľaše po 30) tabliet.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúce v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou. Fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/13/830/001 30 filmom obalených tablet
EU/1/13/830/002 90 (3 fľaše po 30) filmom obalených tablet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Stribild [len na vonkajšom obale]

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom. [len na vonkajšom obale]

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC {číslo}
SN {číslo}
NN {číslo}
[len na vonkajšom obale]

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Stribild 150 mg/150 mg/200 mg/245 mg filmom obalené tablety elvitegravir/kobicistát/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Stribild a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Stribild
3. Ako užívať Stribild
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Stribild
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Stribild a na čo sa používa

Stribild obsahuje štyri liečivá:

- **elvitegravir**, antiretrovirový liek známy ako inhibitor integrázy
- **kobicistát**, posilňovač (*farmakokinetický zosilovač*) účinkov elvitegraviru
- **emtricitabín**, antiretrovirový liek známy ako nukleozidový inhibitor reverznej transkriptázy (*nucleoside reverse transcriptase inhibitor, NRTI*),
- **tenofovir-dizoproxil**, antiretrovirový liek známy ako nukleotidový inhibitor reverznej transkriptázy (*nucleotide reverse transcriptase inhibitor, NtRTI*).

Stribild je určený na liečebný režim v jednej tablete používaný na liečbu infekcie vírusom ľudskej imunodeficiencie (HIV) u dospelých.

Stribild sa používa aj na liečbu dospievajúcich s infekciou HIV-1 vo veku od 12 do menej ako 18 rokov s hmotnosťou minimálne 35 kg, ktorí boli v minulosti liečení inými liekmi proti HIV, ktoré spôsobili vedľajšie účinky.

Stribild znižuje množstvo HIV vo vašom tele. To zlepšuje obranný systém vášho tela a znižuje riziko vzniku ochorení spojených s infekciou HIV.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Stribild

Neužívajte Stribild

- **Ak ste alergický na elvitegravir, kobicistát, emtricitabín, tenofovir, tenofovir-dizoproxil alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6 tejto písomnej informácie).**
- **Ak ste ukončili liečbu akýmkoľvek liekom obsahujúcim tenofovir-dizoproxil na základe odporúčania vášho lekára z dôvodu problémov s funkciou vašich obličiek.**
- **Ak užívate jeden z týchto liekov:**

- **alfuzosín** (používa sa na liečbu zväčšenej prostaty)
- **amiodaron, chinidín** (používajú sa na liečbu nepravidelného srdcového rytmu)
- **dabigatran** (používa sa na prevenciu a liečbu krvných zrazenín)
- **karbamazepín, fenobarbitál, fenytoín** (používajú sa na prevenciu záchvatov)
- **rifampicín** (používa sa na prevenciu a liečbu tuberkulózy a iných infekcií)
- **dihydroergotamín, ergotamín, ergometrín** (používajú sa na liečbu migrény)
- **cisaprid** (používa sa na úľavu niektorých žalúdočných problémov)
- **Pubovník bodkovaný** (*Hypericum perforatum*, rastlinný prípravok, ktorý sa používa na liečbu depresie a úzkosti) alebo prípravky, ktoré ho obsahujú
- **lovastatín, simvastatín** (používajú sa na zníženie hladiny cholesterolu v krvi)
- **pimozid, lurasidón** (používajú sa na liečbu nezvyčajných myšlienok alebo pocitov)
- **sildenafil** (používa sa na liečbu pľúcnej arteriálnej hypertenzie – pľúcneho ochorenia, ktoré sťažuje dýchanie)
- perorálne podávaný **midazolam, triazolam** (používajú sa na podporu spánku a/alebo úľavu od úzkosti)

→ Ak sa vás týkajú ktorékoľvek z týchto podmienok, **neužívajte Stribild a okamžite to oznámte svojmu lekárovi.**

Upozornenia a opatrenia

Počas užívania Stribildu musíte zostať pod dohľadom vášho lekára.

Infekciu HIV môžete preniesť napriek tomu, že užívate tento liek, hoci účinná antiretrovírusová liečba toto riziko znižuje. Porožprávjajte sa so svojim lekárom o opatreniach potrebných na zabránenie nakazeniu iných ľudí. **Tento liek nelieči infekciu HIV.** Počas užívania Stribildu sa u vás môžu naďalej rozvinúť infekcie alebo iné choroby spojené s infekciou HIV.

Predtým, ako začnete užívať Stribild, obráťte sa na svojho lekára:

- **Ak máte problémy s obličkami**, ak ste mali problémy s obličkami alebo ak testy preukazovali problémy s vašimi obličkami. Váš lekár starostlivo zväží, či vás bude liečiť Stribildom.

Stribild môže ovplyvniť vaše obličky. Váš lekár vám pred začiatkom liečby nariadi krvné testy na stanovenie funkcie vašich obličiek. Váš lekár tiež nariadi počas liečby krvné testy na sledovanie funkcie vašich obličiek.

Stribild sa zvyčajne neužíva s inými liekmi, ktoré môžu poškodiť vaše obličky (pozri Iné lieky a Stribild). Ak sa tomu nedá zabrániť, váš lekár bude častejšie sledovať funkciu vašich obličiek.

- **Ak máte problémy s pečeňou alebo v anamnéze ochorenie pečene vrátane hepatitídy.** U pacientov s ochorením pečene vrátane chronickej hepatitídy B alebo C, ktorí sú liečení antiretrovírotikami, je vyššie riziko vážnych a potenciálne smrteľných komplikácií pečene. Ak máte infekciu hepatitídy B, váš lekár starostlivo zväží pre vás najlepší liečebný režim.

Ak máte infekciu hepatitídy B, môžu sa problémy s pečeňou zhoršiť, keď prestanete užívať Stribild. Je dôležité aby ste neprestali užívať Stribild bez toho, aby ste sa poradili s vaším lekárom: pozri časť 3, Neprestávajúce užívať Stribild.

- **Ak ste starší ako 65 rokov.** Stribild sa neštudoval u pacientov starších ako 65 rokov. Ak ste starší ako je uvedené a je vám predpísaný Stribild, váš lekár vás bude starostlivo sledovať.

→ Ak sa vás týkajú ktorékoľvek z týchto podmienok, **povedzte to svojmu lekárovi predtým ako začnete užívať Stribild.**

Počas užívania Stribildu

Po začatí užívania Stribildu sledujte:

- akékoľvek **príznaky zápalu alebo infekcie**,
- **problémy s kosťami**.

→ Ak spozorujete akýkoľvek z týchto príznakov, povedzte to okamžite svojmu lekárovi.

Deti a dospievajúci

Nepodávajte tento liek deťom mladším ako 12 rokov. Použitie Stribildu u detí mladších ako 12 rokov a s hmotnosťou menšou ako 35 kg sa doteraz neštudovalo.

Iné lieky a Stribild

Niektoré lieky sa nikdy nemajú užívať spolu so Stribildom.

Tieto sú uvedené vyššie pod nadpisom „Neužívajte Stribild Ak užívate jeden z týchto liekov“.

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali **d’alšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi**. Stribild môže vzájomne pôsobiť s inými liekmi. V dôsledku toho môžu byť ovplyvnené množstvá Stribildu alebo iných liekov vo vašej krvi. To môže zastaviť správny účinok vašich liekov alebo zhoršiť niektoré vedľajšie účinky. V niektorých prípadoch môže váš lekár upraviť dávku alebo skontrolovať hladiny lieku vo vašej krvi.

Je obzvlášť dôležité povedať vášmu lekárovi, ak užívate ktorékoľvek z nasledujúcich liekov:

- **akékoľvek iné lieky obsahujúce:**
 - **tenofovir-dizoproxil**
 - **tenofovir-alafenamid**
 - **lamivudín**
 - **adefovir-dipivoxil**
- **lieky, ktoré môžu poškodiť obličky**, ako napríklad:
 - aminoglykozidy (ako napr. streptomycín, neomycín a gentamycín), vankomycín (proti bakteriálnym infekciám)
 - foskarnet, ganciklovir, cidofovir (proti vírusovým infekciám)
 - amfotericín B, pentamidín (proti plesňovým infekciám)
 - interleukín-2, nazývaný aj aldesleukín (na liečbu rakoviny)
 - nesteroidné protizápalové lieky (NSAID, na úľavu od bolesti kostí alebo svalov)

Tiež je dôležité, aby ste povedali svojmu lekárovi, ak užívate ktorékoľvek z nasledujúcich typov liekov:

- **antimykotiká** používané na liečbu plesňových infekcií, ako napríklad:
 - ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, flukonazol a pozakonazol
- **antivirotiká** používané na liečbu infekcie hepatitídou C:
 - ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir a sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir
- **antibiotiká** používané na liečbu bakteriálnych infekcií vrátane tuberkulózy obsahujúce:
 - rifabutín, klaritromycín alebo telitromycín
- **antidepresíva** používané na liečbu depresie:
 - lieky obsahujúce trazodon alebo escitalopram
- **sedatíva a hypnotiká** používané na liečbu úzkosti:
 - buspirón, klorazepát, diazepam, estazolam, flurazepam a zolpidem
- **imunosupresíva** používané na reguláciu imunitnej odpovede vášho tela po transplantácii, ako napríklad:

- ciklosporín, sirolimus a takrolimus
- **kortikosteroidy** vrátane:
 - betametazónu, budezonidu, flutikazónu, mometazónu, prednizónu, triamcinolónu.
 Tieto lieky sa používajú na liečbu alergií, astmy, zápalových ochorení čreva, zápalových ochorení očí, kĺbov a svalov a iných zápalových stavov. Ak nie je iná možnosť, tieto lieky sa majú použiť len po posúdení lekárom a lekár vás musí pozorne sledovať z hľadiska vedľajších účinkov kortikosteroidov.
- **lieky používané na liečbu cukrovky:**
 - metformín
- **aktikoncepčné tabletky** používané na zabránenie otehotneniu
- **lieky na erektilnú dysfunkciu** používané na liečbu impotencie, ako napríklad:
 - sildenafil, tadalafil a vardenafil
- **lieky na srdce**, ako napríklad:
 - digoxín, dizopyramid, flekainid, lidokaín, mexiletín, propafenon, metoprolol, timolol, amlodipín, diltiazem, felodipín, nikardipín, nifedipín a verapamil
- **lieky používané na liečbu pľúcnej arteriálnej hypertenzie:**
 - bosentan
- **antikoagulanciá** používané na prevenciu a liečbu krvných zrazenín, ako napríklad:
 - warfarín, edoxaban, apixaban a rivaroxaban
- **bronchodilatátory** používané na liečbu astmy a iných pľúcnych problémov:
 - salmeterol
- **lieky na zníženie hladiny cholesterolu**, ako napríklad:
 - rosuvastatín, atorvastatín, pravastatín, fluvastatín a pitavastatín
- **lieky používané na liečbu dny:**
 - kolchicín
- **antiagreganciá** používané na zníženie rizika tvorby krvných zrazenín, ako napríklad:
 - klopidogrel
- **lieky alebo ústne podávané doplnky obsahujúce minerály (ako napríklad horčík, hliník, vápnik, železo, zinok)**, ako napríklad:
 - minerálne doplnky, vitamíny (vrátane multivitamínov), antacidá a laxatíva
 → Ak užívate lieky, ústne podávané doplnky, antacidá alebo laxatíva obsahujúce minerály (ako napríklad horčík, hliník, vápnik, železo, zinok), užite ich najmenej 4 hodiny pred alebo najmenej 4 hodiny po užití Stribildu.

→ Ak užívate tieto alebo akékoľvek iné lieky, povedzte to svojmu lekárovi. Neukončite liečbu bez konzultácie so svojim lekárom.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

- **Ak otehotníte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, ihneď to povedzte svojmu lekárovi.** Tehotné ženy nemajú užívať Stribild. Množstvo tohto lieku vo vašej krvi sa môže počas tehotenstva znížiť, v dôsledku čoho môže prestať správne účinkovať.
- Počas užívania Stribildu **používajte účinnú antikoncepciu.**

Počas liečby Stribildom nedojčíte, pretože niektoré liečivá v tomto lieku prechádzajú do materského mlieka. Ak ste žena a máte HIV, odporúča sa nedojčiť, aby sa zabránilo prenosu vírusu na dojča cez materské mlieko.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Stribild môže spôsobiť závraty, únavu alebo nespavosť. Ak pociťujete tieto vedľajšie účinky počas užívania Stribildu, nevedzte vozidlá a nepoužívajte žiadne nástroje alebo neobsluhujte stroje.

Stribild obsahuje laktózu

Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

Stribild obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Stribild

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčaná dávka pre dospelých a dospievajúcich vo veku od 12 do menej ako 18 rokov s hmotnosťou minimálne 35 kg:

- **Každý deň jedna tableta perorálne (ústne) s jedlom.** Tabletú nerozhryznite, nerozdrvte ani nedeľte.

Užite vždy dávku, ktorú odporučil váš lekár. To zaisťuje, že váš liek je plne účinný a že sa obmedzí riziko vývoja rezistencie voči liečbe. Nemeňte dávkovanie pokiaľ tak nenariadi váš lekár.

Ak užívate lieky, ústne podávané doplnky, antacidá alebo laxatíva obsahujúce minerály (ako napríklad horčík, hliník, vápnik, železo, zinok), použite ich najmenej 4 hodiny pred alebo najmenej 4 hodiny po užití Stribildu.

Ak užijete viac Stribildu, ako máte

Ak ste náhodne užili viac ako odporúčanú dávku Stribildu, môže sa u vás zvýšiť riziko výskytu možných vedľajších účinkov tohto lieku (pozri časť 4, Možné vedľajšie účinky).

Okamžite sa spojte so svojím lekárom alebo s najbližším oddelením pohotovosti, aby vám poradili. Vezmite si fľašu s tabletami so sebou, aby ste mohli ľahšie popísať, čo ste užili.

Ak zabudnete užiť Stribild

Je dôležité nevynechať žiadnu dávku Stribildu.

Ak vynecháte dávku:

- **a spomeniete si na to do 18 hodín** od zvyčajného času užívania Stribildu, musíte užiť tabletu čo najskôr ako je to možné. Vždy užívajte tabletu s jedlom. Potom použite vašu nasledujúcu dávku ako obvykle.
- **a spomeniete si na to až po uplynutí 18 hodín alebo dlhšie** od času, kedy zvyčajne užívate Stribild, neužite vynechanú dávku. Počkajte a použite nasledujúcu dávku s jedlom vo vašom obvyklom čase.

Ak ste vracali menej ako 1 hodinu po užití Stribildu, použite ďalšiu tabletu s jedlom.

Neprestávajúce užívať Stribild

Neprestávajúce užívať Stribild bez konzultácie s vaším lekárom. Zastavenie užívania Stribildu môže závažne ovplyvniť vašu odpoveď na budúcu liečbu. Ak z akéhokoľvek dôvodu prestanete užívať Stribild, poraďte sa so svojím lekárom skôr, než znovu začnete užívať tablety Stribildu.

Keď sa vaše zásoby Stribildu začnú mňať, požiadajte o viac vášho lekára alebo lekárnika. Je to veľmi dôležité, pretože množstvo vírusu sa môže začať zvyšovať, ak prestanete užívať liek aj iba na krátky čas. Ochorenie sa môže potom ťažšie liečiť.

Ak máte HIV infekciu a hepatitídu B je obzvlášť dôležité neukončiť liečbu Stribildom bez toho, aby ste o tom najprv povedali svojmu lekárovi. Krvné testy môžete požadovať niekoľko mesiacov po ukončení liečby. U pacientov s pokročilým ochorením pečene alebo cirhózou pečene sa neodporúča ukončiť liečbu, pretože to môže u niektorých pacientov viesť k zhoršeniu hepatitídy, čo môže ohrozovať ich život.

→ **Informujte okamžite svojho lekára** o nových alebo nezvyčajných príznakoch potom, ako ukončíte liečbu, najmä príznaky, ktoré spájate s infekciou hepatitídy B (ako je žltnutie vašej pokožky alebo očných bielok, tmavosfarbený moč, bledosfarebná stolica, strata chuti do jedla na niekoľko dní alebo dlhšie, nevoľnosť alebo bolesť v oblasti žalúdka).

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Počas liečby infekcie HIV môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov a glukózy v krvi. Toto čiastočne súvisí so zlepšeným zdravotným stavom a so životným štýlom a v prípade hladín lipidov v krvi to niekedy súvisí so samotnými liekmi proti infekcii HIV. Váš lekár vás bude vyšetrovať kvôli týmto zmenám.

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Pri liečbe infekcie HIV nie je vždy možné povedať, či niektoré nežiaduce účinky spôsobuje Stribild alebo či ich spôsobujú iné lieky, ktoré užívate súčasne, alebo či sú spôsobené samotným ochorením HIV.

Možné závažné vedľajšie účinky: okamžite ich oznámte lekárovi

- **Laktátová acidóza** (nadbytok kyseliny mliečnej v krvi) je zriedkavý, ale prípadne život ohrožujúci vedľajší účinok niektorých liekov na liečbu HIV. Laktátová acidóza sa vyskytuje častejšie u žien, najmä s nadváhou, a u ľudí s ochorením pečene. Príznaky laktátovej acidózy môžu byť nasledujúce:
 - hlboké, rýchle dýchanie,
 - únava alebo pocit ospalosti,
 - pocit na vracanie (nevoľnosť), vracanie,
 - bolesť brucha.

→ **Ak si myslíte, že môžete mať laktátovú acidózu, oznámte to okamžite svojmu lekárovi.**

- **Akékoľvek príznaky zápalu alebo infekcie.** U niektorých pacientov s pokročilou infekciou HIV (AIDS) a oportúnnymi infekciami (infekcie, ktoré sa vyskytujú u ľudí so slabým imunitným systémom) v anamnéze sa v krátkom čase po začatí liečby infekcie HIV môžu vyskytnúť známky a príznaky zápalu z predošlých infekcií. Predpokladá sa, že tieto príznaky sú spôsobené zlepšením imunitnej odpovede tela, čo mu umožňuje bojovať s infekciami, ktoré mohli byť dovtedy prítomné bez akýchkoľvek zjavných príznakov. Po začatí užívania liekov na liečbu infekcie HIV sa okrem oportúnnych infekcií môžu vyskytnúť aj autoimunitné poruchy (stav, ku ktorému dôjde, keď imunitný systém tela útočí na zdravé tkanivá). Autoimunitné poruchy sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby. Ak spozorujete akékoľvek príznaky infekcie alebo iné príznaky, ako napríklad slabosť svalov, slabosť začínajúcu v rukách a chodidlách a prechádzajúcu nahor smerom k trupu, palpitácie, tras alebo hyperaktivitu, okamžite to oznámte svojmu lekárovi, aby vám bola poskytnutá potrebná liečba.

→ **Ak spozorujete akékoľvek príznaky zápalu alebo infekcie, okamžite to oznámte svojmu lekárovi.**

Veľmi časté vedľajšie účinky

(môžu postihnúť aspoň 1 z 10 liečených pacientov)

- hnačka
- vracanie
- pocit na vracanie (nevoľnosť)
- slabosť
- bolesť hlavy, závrat
- vyrážka

Testy tiež môžu ukázať:

- poklesy hladiny fosfátov v krvi
- zvýšené hladiny kreatínkinázy v krvi, ktoré môžu spôsobiť bolesť a slabosť svalov

Časté vedľajšie účinky

(môžu postihnúť 1 až 10 zo 100 liečených pacientov)

znižovaná chuť do jedla

- ťažkosti so spánkom (*nespavosť*), neobvyklé sny
- bolesť, bolesť brucha
- problémy s trávením, vyúsťujúce do ťažkostí po jedle (*dyspepsia*)
- pocit nadúvania
- zápcha, vetry (*flatulencia*)
- vyrážky (vrátane červených škvŕn alebo vriedkov niekedy s pľuzgiermi a opuchmi na koži), ktoré môžu byť alergickými reakciami, svrbenie, zmeny sfarbenia kože vrátane škvrnitého stmavnutia kože
- iné alergické reakcie
- únava

Testy tiež môžu ukázať:

- nízky počet bielych krviniek (čím sa môžete stať viac náchylnými na infekcie)
- zvýšené hladiny cukru, mastných kyselín (triglyceridov), bilirubínu v krvi
- problémy s pečeňou a pankreasom
- zvýšené hladiny kreatinínu v krvi

Menej časté vedľajšie účinky

(môžu postihnúť až 1 zo 100 liečených pacientov)

- samovražedné myšlienky a pokus o samovraždu (u pacientov, ktorí mali v minulosti depresiu alebo duševné problémy), depresia
- bolesť chrbta spôsobená problémami s obličkami vrátane zlyhania obličiek. Váš lekár môže urobiť krvné testy, aby zistil, či vám správne pracujú obličky
- poškodenie buniek obličkových kanálikov
- opuch tváre, pier, jazyka alebo hrdla
- bolesť v bruchu spôsobená zápalom pankreasu (*pankreatitída*)
- rozpad svalového tkaniva, bolesť alebo slabosť svalov

Testy tiež môžu ukázať:

- anémiu (nízky počet červených krviniek)
- znížené hladiny draslíka v krvi
- zmeny v moči

Zriedkavé vedľajšie účinky

(môžu postihnúť až 1 z 1 000 liečených pacientov)

- laktátová acidóza (pozri Možné závažné vedľajšie účinky: okamžite ich oznámte lekárovi)
- žltá koža alebo oči, svrbenie alebo bolesť brucha spôsobené zápalom pečene (*hepatitída*)
- vysoký obsah tuku v pečeni

- zápal obličiek (*nefritída*)
- vylučovanie veľkého množstva moču a pocit smädu (*nefrogénny diabetes insipidus*)
- mäknutie kostí (spojené s bolesťou kostí a niekedy končiace zlomeninami)

Poškodenie buniek obličkových kanálikov môže spôsobiť rozpad svalového tkaniva, mäknutie kostí (spojené s bolesťou kostí a niekedy končiace zlomeninami), bolesť svalov, slabosť svalov a pokles hladiny draslíka alebo fosfátu v krvi

→ Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný, povedzte to svojmu lekárovi.

Iné možné účinky, ktoré môžu byť pozorované počas liečby HIV

Frekvencia nasledovných vedľajších účinkov nie je známa (nedá sa stanoviť z dostupných údajov).

- **Problémy s kosťami.** U niektorých pacientov užívajúcich kombinované protívirusové lieky, ako napríklad Stribild, sa môže rozvinúť ochorenie kostí nazývané *osteonekróza* (odumieranie kostného tkaniva spôsobené prerušením prívodu krvi do kostí). Dlhodobé užívanie tohto typu lieku, užívanie kortikosteroidov, pitie alkoholu, veľmi slabý imunitný systém a nadváha môžu byť niektoré z mnohých rizikových faktorov pre rozvoj tohto ochorenia. Znamky osteonekrózy sú:
 - stuhnutosť kĺbov
 - bolesť kĺbov (najmä bedier, kolien a ramien)
 - problémy s pohybom

Iné účinky u detí

- U detí dostávajúcich emtricitabín sa veľmi často vyskytovali zmeny farby pokožky vrátane
 - tmavých flákov na pokožke.
- U detí sa často vyskytoval nízky počet červených krviniek (anémia).
 - môže to spôsobiť, že dieťa je unavené alebo zadýchané.

→ Ak spozorujete niektorý z týchto príznakov, povedzte to svojmu lekárovi.

→ Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárničku. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárničku. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Stribild

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na fľaši a škatuli po {EXP}. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchováajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou. Fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Stribild obsahuje

Liečivá sú elvitegravir, kobicistát, emtricitabín a tenofovir-dizoproxil. Každá filmom obalená tableta Stribild obsahuje 150 mg elvitegraviru, 150 mg kobicistátu, 200 mg emtricitabínu a 245 mg tenofovir-dizoproxilu (čo zodpovedá 300 mg tenofovir-dizoproxilfumarátu, alebo 136 mg tenofoviru).

Ďalšie zložky sú

Jadro tablety:

Sodná soľ kroskarmelózy, hydroxypropylcelulóza, monohydrát laktózy, magnéziumstearát, mikrokryštalická celulóza, oxid kremičitý, laurylsulfát sodný.

Filmový obal:

Indigotín, hlinitý lak (E132), makrogol 3350 (E1521), polyvinylalkohol (čiastočne hydrolyzovaný) (E1203), mastenec (E553B), oxid titaničitý (E171), žltý oxid železitý (E172).

Ako vyzerá Stribild a obsah balenia

Stribild filmom obalené tablety sú zelené tablety kapsulovitého tvaru, na jednej strane s vtlačeným slovom „GSI“ a na druhej strane s číslom „1“ v štvorčeku. Stribild sa dodáva vo fľašiach s 30 tabletami (so silikagélovým vysúšadlom, ktoré treba uchovávať vo fľaši na ochranu tabliet). Silikagélové vysúšadlo je v samostatnom vrecku alebo nádobke a nesmie sa užiť.

K dispozícii sú nasledujúce veľkosti balenia: škatule s 1 fľašou po 30 filmom obalených tabliet a 90 (3 fľaše po 30) filmom obalených tabliet. Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írsko

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Gilead Sciences 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

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

Gilead Sciences 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

Gilead Sciences Ltd.
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v <{MM/RRRR}> <{mesiac RRRR}>.

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.