

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Stribild 150 mg/150 mg/200 mg/245 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

150 mg elvitegravir, 150 mg kobicisztát, 200 mg emtricitabin és 245 mg tenofovir-dizoproxil (ami 300 mg tenofovir-dizoproxil-fumarátnak vagy 136 mg tenofovirként felel meg) filmtablettaként.

Ismert hatású segédanyagok

10,4 mg laktóz (monohidrát formájában) tablettaként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

Zöld, kapszula alakú, 20 mm × 10 mm méretű filmtabletta, melynek egyik oldalán „GSI” felirat, a másik oldalán pedig egy négyzet alakú mezőben lévő „1”-es szám szerepel mélynyomással.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Stribild olyan, 18 éves és idősebb felnőttek humán immundeficiencia vírus (HIV-1) fertőzésének kezelésére javallott, akik korábban nem részesültek antiretrovirális terápiában, vagy olyan HIV-1-gyel fertőzöttek, amely nem rendelkezik a Stribild három antiretrovirális hatóanyagának bármelyikével szembeni rezisztenciával járó ismert mutációval (lásd 4.2, 4.4 és 5.1 pont).

A Stribild olyan, a 12. életévüket betöltött, de 18 évesnél fiatalabb, legalább 35 kg testtömegű serdülők HIV-1 fertőzésének kezelésére is javallott, akiknél a HIV-1 fertőzés mellett nem áll fenn semmilyen ismert, a Stribild készítményben megtalálható három antiretrovirális szer bármelyikével szembeni rezisztenciával összefüggő mutáció, és akik olyan toxicitást tapasztaltak, amely kizárja a tenofovir-dizoproxilt nem tartalmazó egyéb kezelések alkalmazását (lásd 4.2, 4.4 és 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A terápiát a HIV-fertőzés kezelésében gyakorlott orvosnak kell elkezdeni.

Adagolás

Felnőttek, valamint 12 éves és idősebb, legalább 35 kg testtömegű serdülők: Napi egy tablettát, étkezés közben bevéve.

Ha a beteg a szokásos bevételi időponttól számított 18 órán belül elfelejt bevenni egy Stribild adagot, a beteg a lehető leghamarabb vegye be a Stribild-et étkezés közben, és folytassa a szokásos adagolást. Ha több mint 18 óra telt el a Stribild adag kihagyása óta, és már majdnem elérkezett a következő adag bevételének ideje, a beteg ne vegye be a kihagyott adagot, hanem egyszerűen folytassa a szokásos adagolást.

Ha a Stribild bevételét követő 1 órán belül a beteg hány, be kell venni egy másik tablettát.

Különleges betegcsoportok

Idős betegek

Nem állnak rendelkezésre adatok, melyek alapján javaslatot lehetne tenni a 65 éven felüli betegek esetén alkalmazható adagokra vonatkozóan (lásd 4.4 és 5.1 pont). A Stribild elővigyázattal alkalmazható idős betegeknél (lásd 4.4 pont).

Vesekárosodásban szenvedő felnőttek

Nem szabad a Stribild-kezelést megkezdeni azoknál a betegeknél, akiknek a kreatinin-clearance-e 70 ml/min-nél alacsonyabb (lásd 4.4 és 5.2 pont). A Stribild-kezelés megkezdésével kapcsolatban az olyan betegeknél, akiknek a kreatinin-clearance-e 90 ml/min-nél alacsonyabb, lásd a 4.4 pontot.

Amennyiben a Stribild-kezelés ideje alatt a kreatinin-clearance 50 ml/min alá csökken, a Stribild-kezelést abba kell hagyni, mivel az emtricitabin és a tenofovir-dizoproxil esetében dózisintervallum módosításra van szükség, és ezt az állandó összetételű tablettával nem lehet elérni (lásd 4.4 és 5.2 pont). Azon betegekkal kapcsolatban, akiknek a Stribild-kezelés ideje alatt a kreatinin-clearance-e 70 ml/min alá esik, lásd a 4.4 pontot.

Vesekárosodásban szenvedő gyermekek és serdülők

A 18 év alatti, vesekárosodásban szenvedő gyermekek és serdülők esetében a Stribild alkalmazása nem javasolt (lásd 4.4 pont).

Májkárosodás

Enyhe (Child-Pugh A osztály) vagy közepes mértékű (Child-Pugh B osztály) májkárosodásban szenvedő betegek esetében nem szükséges dózismódosítás. A Stribild-et nem vizsgálták súlyos májkárosodásban (Child-Pugh C osztály) szenvedő betegeknél. Ezért a Stribild alkalmazása nem javasolt súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Ha az egyidejű HIV- és hepatitis B vírus (HBV) fertőzésben szenvedő betegeknél a Stribild-kezelést megszakítják, akkor ezeknél a betegeknél gondosan figyelni kell a hepatitis exacerbációjának jeleit (lásd 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők

A Stribild biztonságosságát és hatásosságát 12 évesnél fiatalabb vagy 35 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek esetében nem igazolták (lásd 5.2 pont).

Az alkalmazás módja

A Stribild tablettát naponta egyszer, *per os*, étkezés közben kell bevenni (lásd 5.2 pont).

A filmtablettát tilos szétrágni vagy összetörni.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Azok a betegek, akiknél nephrotoxicitás miatt korábban megszakították a tenofovir-dizoproxillal történő kezelést, függetlenül attól, hogy a vesét érintő hatások a megszakítás után visszafordíthatók voltak-e vagy sem.

Az olyan gyógyszerekkel való együttes alkalmazás ellenjavallt, melyek jelentősen függenek a CYP3A clearance-étől, és amelyek plazmakoncentrációi a súlyos és/vagy életet veszélyeztető eseményekhez társítható. Ezért a Stribild együttes alkalmazása kerülendő azokkal a gyógyszerekkel, amelyek többek közt a következőket tartalmazzák (lásd 4.5 pont):

- alfa-1-adrenoreceptor antagonisták: alfuzozin
- antiaritmiás szerek: amiodaron, kinidin

- ergotszármazékok: dihidroergotamin, ergometrin, ergotamin
- a gyomor-bélrendszer motilitását befolyásoló szerek: ciszaprid
- HMG-CoA-reduktáz inhibitorok: lovasztatin, szimvasztatin
- neuroleptikumok/antipszichotikumok: pimozyd, lurazidon
- PDE-5-inhibitorok: szildenafil, melyet pulmonális artériás hypertonia kezelésére alkalmaznak
- szedatívumok/hipnotikumok: orálisan alkalmazott midazolám, valamint triazolám

Az olyan gyógyszerekkel való együttes alkalmazás ellenjavallt, melyek jelentős mértékben indukálhatják a CYP3A-t a virológiai válasz megszűnésének lehetősége, valamint a Stribild-del szemben esetlegesen kialakuló rezisztencia miatt. Ezért a Stribild együttes alkalmazása kerülendő azokkal a gyógyszerekkel, amelyek többek közt a következőt tartalmazzák (lásd 4.5 pont):

- antikonvulzív szerek: karbamazepin, fenobarbitál, fenitoin
- antimikobakteriális szerek: rifampicin
- gyógynövénykészítmények: közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*)

Egyidejű alkalmazás dabigatrán-etexiláttal, amely a P-glikoprotein (P-gp) szubsztrátja, ellenjavallt (lásd 4.5 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A vesére és csontokra gyakorolt hatások felnőttekben

Vesére gyakorolt hatások

Az emtricitabin és tenofovir elsősorban a vesén keresztül távozik a szervezetből glomeruláris filtráció és aktív tubuláris szekréció révén. A tenofovir-dizoproxil klinikai alkalmazása során veseelégtelenségről, vesekárosodásról, emelkedett kreatinin-szintről, hypophosphataemiáról és proximális tubulopathiáról (beleértve a Fanconi-szindrómát is) számoltak be (lásd 4.8 pont).

Jelenleg nem állnak rendelkezésre megfelelő adatok annak megállapítására, hogy a tenofovir-dizoproxil kobicisztáttal történő egyidejű alkalmazása együtt jár-e a vesével kapcsolatos mellékhatások fokozott kockázatával azokhoz a terápiákhoz képest, amelyek kobicisztát nélkül tartalmazzák a tenofovir-dizoproxilt.

Azok a betegek, akiknél nephrotoxicitás miatt korábban megszakították a tenofovir-dizoproxillal történő kezelést, függetlenül attól, hogy a vesét érintő hatások a megszakítás után visszafordíthatók voltak-e vagy sem, nem kezelhetők Stribild-del (lásd 4.3 pont).

A vesék monitorozása

A Stribild-kezelés megkezdése előtt

Minden betegnél el kell végezni a kreatinin-clearance kiszámítását, valamint a vizelet glükóz- és fehérjeszintjének meghatározását. Nem szabad a Stribild-kezelést megkezdeni azoknál a betegeknél, akiknek a kreatinin-clearance-e 70 ml/min-nél alacsonyabb. A Stribild-kezelés megkezdése nem javasolt azon betegek esetében, akiknek a kreatinin-clearance-e < 90 ml/min, kivéve, ha a rendelkezésre álló kezelési lehetőségek áttekintése után úgy vélik, hogy a Stribild az előnyben részesítendő kezelés az adott beteg számára.

A Stribild-del történő kezelés alatt

A kreatinin-clearance-t, szérum foszfát-, vizelet glükóz- és fehérjeszintet a Stribild-terápia első évében négyhetente, majd háromhavonta kell ellenőrizni. Vesekárosodás szempontjából veszélyeztetett betegeknél a veseműködés ennél gyakoribb ellenőrzése szükséges.

A kobicisztát gátolja a kreatinin tubuláris szekrécióját, ezáltal előidézheti a szérum kreatininszint enyhe emelkedését, valamint a kreatinin-clearance enyhe csökkenését (lásd 4.8 pont). Azoknál a betegeknél, akiknél a szérum kreatininszint igazoltan 26,5 µmol/l-t (0,3 mg/dl) meghaladó mértékben emelkedett a kiindulási értékhez képest, gondosan ellenőrizni kell a biztonságosságot a veseműködés tekintetében.

Lásd még a „Más gyógyszerekkel való egyidejű alkalmazás” című részt alább.

A vesékkel kapcsolatos kezelés

Ha a szérum foszfátszintje $< 0,48$ mmol/l (1,5 mg/dl), vagy ha a kreatinin-clearance 70 ml/min-nél alacsonyabb értékre csökken, egy héten belül meg kell ismételni a vesefunkció-vizsgálatot, beleértve a vércukorszint, a vérkáliumszint, valamint a vizeletcukorszint vizsgálatát (lásd 4.8 pont). Javasolt a Stribild-kezelés megszakítása olyan betegeknél, akiknek a kezelés során a kreatinin-clearance < 70 ml/min alá esik, kivéve, ha úgy vélik, hogy az adott beteg tekintetében az antiretrovirális hatóanyagok ezen kombinációjának potenciális előnyei meghaladják a kezelés folytatásából fakadó lehetséges kockázatokat. A Stribild-kezelés megszakítása a vesefunkció progresszív hanyatlása esetén is megfontolandó, amennyiben egyéb ok nem állapítható meg.

A Stribild-kezelést meg kell szakítani olyan betegeknél, akiknek a kreatinin-clearance-e bizonyítottan 50 ml/min alá esik (mivel a szükséges dózistartomány-módosítás állandó összetételű tablettával nem valósítható meg), vagy a szérum foszfátszintje 0,32 mmol/l (1,0 mg/dl) alá csökken, (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Csontra gyakorolt hatások

A csontrendellenességek, mint az osteomalacia, amely tartós vagy romló csontfájdalomként jelenhet meg, és amelyek néha csonttöréshez vezetnek, a vese tenofovir-dizoproxil által kiváltott proximális tubulopathiájával hozhatók összefüggésbe (lásd 4.8 pont).

A GS-US-236-0103, III. fázisú vizsgálat során a BMD-t 120, nem véletlenszerűen kiválasztott vizsgálati alanyt magába foglaló alcsoportban értékelték (Stribild-csoport: $n = 54$; ritonavirral felerősített hatású atazanavir (ATV/r) plusz emtricitabin (FTC)/tenofovir-dizoproxil csoport: ($n = 66$). A BMD a vizsgálat kezdetétől a 144. hétre bekövetkezett átlagos százalékos csökkenése hasonló volt a Stribild-csoportban, mint az ATV/r+FTC/tenofovir-dizoproxil csoportban a lumbalis gerinc területén ($-1,43\%$ versus $-3,68\%$) és a csípő területén ($-2,83\%$ versus $-3,77\%$). A GS-US-236-0102 és a GS-US-236-0103, III. fázisú vizsgálatok során a Stribild csoportban 27 vizsgálati alany esetében (3,9%), az EFV/FTC/tenofovir-dizoproxil csoportban 8 vizsgálati alany esetében (2,3%), az ATV/r+FTC/tenofovir-dizoproxil csoportban pedig 19 vizsgálati alany esetében (5,4%) fordult elő csonttörés.

A csontsűrűség (bone mineral density, BMD) csökkenését figyelték meg a tenofovir-dizoproxil-kezelés mellett, randomizált, kontrollós, legfeljebb 144 hétig tartó klinikai vizsgálatokban, HIV- vagy HBV-fertőzött betegeknél. A BMD csökkenése általában javult a kezelés abbahagyását követően.

Egyéb (prospektív és keresztmetszeti) vizsgálatokban a BMD-ben bekövetkezett legkifejezettebb csökkenést a megerősített hatású proteáz-inhibitor tartalmazó kezelés részeként tenofovir-dizoproxilal kezelt betegeknél tapasztalták. Összességében, tekintettel a tenofovir-dizoproxilhoz társuló csontrendellenességekre és a tenofovir-dizoproxilnak a csont állapotára és a törési kockázatra gyakorolt hatására vonatkozó hosszú távú adatok korlátozottságára, azoknál az osteoporosisos betegeknél, akiknek az anamnézisében csonttörés szerepel, megfontolandó más kezelések alkalmazása.

Amennyiben gyanítható a csontrendellenességek megjelenése, vagy azt kimutatják, megfelelő szakemberhez kell fordulni.

A vesére és csontokra gyakorolt hatások gyermek- vagy serdülőkorú betegeknél

A tenofovir-dizoproxil csont- és nephrotoxicitásának hosszú távú hatásai bizonytalanok. Emellett a nephrotoxicitás reverzibilitása nem állapítható meg teljes körűen. Ezért a kezelés előny-kockázat-egyensúlyának megfelelő, eseti alapú mérlegelése, a kezelés alatti megfelelő monitorozás kiválasztása (ideértve a kezelés visszavonásával kapcsolatos döntést is), valamint a kiegészítés szükségességének megfelelő mérlegelése érdekében multidiszciplináris megközelítés javasolt.

Vesére gyakorolt hatások

A tenofovir-dizoproxil egyik klinikai vizsgálata (GS-US-104-0352) során a 2. életévüket betöltött, de 12 évesnél fiatalabb, HIV-1 fertőzött gyermek- vagy serdülőkorú betegek esetében a proximális renalis tubulopathiának megfelelő, a vesét érintő mellékhatásokat jelentettek (lásd 4.8 és 5.1 pont).

A vesék monitorozása

A kezelés megkezdése előtt vesefunkció-vizsgálatot (kreatinin-clearance, vizelet glükóz- és vizelet fehérjeszint) kell végezni, a kezelés során pedig – a HIV-1 fertőzött felnőttekéhez hasonlóan – a kreatinin-clearance-t, a szérum foszfátszintet, valamint a vizelet glükóz- és fehérjeszintjét megfigyelés alatt kell tartani (lásd fentebb).

A vesékkel kapcsolatos kezelés

Ha bármely, Stribild-et kapó gyermek- vagy serdülőkorú beteg szérum foszfátszintje igazoltan $< 0,96 \text{ mmol/l}$ ($3,0 \text{ mg/dl}$), egy héten belül meg kell ismételni a vesefunkció-vizsgálatot, beleértve a vér glükózsztintjének és a vér káliumsztintjének, valamint a vizelet glükózsztintjének a vizsgálatát is (lásd 4.8 pont, proximális tubulopathia). Veseműködési zavarok gyanúja vagy észlelése esetén egy nefrológussal konzultálva fontolóra kell venni a kezelés megszakítását. A Stribild-kezelés megszakítása a vesefunkció progresszív hanyatlása esetén is megfontolandó, amennyiben egyéb ok nem azonosítható. A felnőttekhez hasonlóan azoknál a serdülőknél is szorosan monitorozni kell a biztonságosságot a veseműködés tekintetében, akiknél a szérum kreatininsztint igazoltan $26,5 \text{ } \mu\text{mol/l}$ -t ($0,3 \text{ mg/dl}$) meghaladó mértékben emelkedett a kiindulási értékhez képest (lásd fentebb).

Egyidejű alkalmazás és a nephrotoxicitás kockázata

A felnőttekre vonatkozó ajánlások alkalmazandók (lásd alább, „Más gyógyszerekkel való egyidejű alkalmazás”).

Vesekárosodás

A vesekárosodásban szenvedő gyermek- és serdülő esetében a Stribild alkalmazása nem javasolt (lásd 4.2 pont). A Stribild-kezelés vesekárosodásban szenvedő gyermekeknél és serdülőknél nem kezdhető meg, és azoknál a betegeknél, akiknél a Stribild-kezelés során vesekárosodás alakul ki, meg kell szakítani az alkalmazást.

Csontra gyakorolt hatások

A tenofovir-dizoproxil BMD-csökkenést idézhet elő. A tenofovir-dizoproxillal összefüggő BMD-változások a hosszú távú csontegészségre és a jövőbeni csonttörési kockázatra gyakorolt hatásai bizonytalanok (lásd 5.1 pont).

Egy HIV-1 fertőzött, korábban kezelésben nem részesült, a 12. életévüket betöltött, de 18 évesnél fiatalabb betegek ($n = 50$) bevonásával végzett klinikai vizsgálatban kismértékű csökkenést figyeltek meg az átlagos BMD Z-pontszámokban Stribild-kezelés után (lásd 4.8 pont).

Amennyiben a gyermek- vagy serdülőkorú betegeknél csontrendellenességeket észlelnek, vagy azok gyanúja merül fel, endokrinológussal és/vagy nefrológussal történő konzultáció szükséges.

Egyidejű HIV és hepatitis B vagy C vírusfertőzésben szenvedő betegek

Krónikus hepatitis B-ben vagy C-ben szenvedő betegek, akik antiretrovirális kezelést kapnak, fokozottan veszélyeztetettek súlyos, esetenként végzetes kimenetelű hepatikus mellékhatások kialakulása szempontjából.

A hepatitis B vírussal (HBV) és HIV-vel egyaránt fertőzött betegek HIV-fertőzésének optimális kezelése érdekében az orvos kövesse a HIV kezelésére vonatkozó aktuális útmutatásokat.

Amennyiben egyidejűleg hepatitis B és C elleni antivirális kezelést is alkalmaz, kérjük, kövesse az illető gyógyszerek alkalmazási előírásait. A Stribild-et nem szabad együtt adni más, tenofovir-

dizoproxilt, lamivudint vagy a hepatitis B vírusfertőzés kezelésére alkalmazott adefovir-dipivoxilt tartalmazó gyógyszerekkel.

A Stribild-kezelés befejezése HIV-vel és HBV-vel egyidejűleg fertőzött betegek hepatitisének akut exacerbációjával járhat. A HIV-vel és HBV-vel egyidejűleg fertőzött betegek állapotát a Stribild-kezelés befejezése után több hónapon át figyelemmel kell követni klinikai és laboratóriumi vizsgálatok segítségével. Ha szükséges, indokolt a hepatitis B kezelés megkezdése. Előrehaladott májbetegségben vagy cirrhosisban szenvedő betegek esetében a kezelés megszakítása nem javasolt, mivel a hepatitis kezelést követő exacerbációja májelégtelenséghez vezethet.

Májbetegség

Jelentős májműködési zavarban szenvedő betegek esetében a Stribild gyógyszerbiztonsági jellemzőivel és hatásosságával kapcsolatban nem áll rendelkezésre adat. Az emtricitabin farmakokinetikáját nem vizsgálták májkárosodásban szenvedő betegeknél. Az elvitegravir, kobicisztát és tenofovir farmakokinetikáját vizsgálták közepes mértékű májkárosodásban szenvedő betegeknél. A Stribild-et nem vizsgálták súlyos májkárosodásban szenvedő betegek (Child-Pugh C osztály) esetében. Enyhe (Child-Pugh A osztály) vagy közepes mértékű (Child-Pugh B osztály) májkárosodásban szenvedő betegek esetében nincs szükség a Stribild dózisának módosítására (lásd 4.2 és 5.2 pont).

A már korábban fennálló májműködési zavarban, többek között krónikus aktív hepatitisben szenvedő betegeknél gyakrabban fordulnak elő májműködési rendellenességek a kombinált antiretrovirális terápia (*combination antiretroviral therapy*, CART) ideje alatt, ezért állapotukat az előírt gyakorlat szerint figyelemmel kell követni. A májbetegség súlyosbodására utaló jelek esetén a kezelés felfüggesztése vagy megszakítása mérlegelendő.

Testtömeg és anyagcsere-paraméterek

Az antiretrovirális terápia során testtömeg-növekedés, vérlipid- és vércukorszint-emelkedés fordulhat elő. Ezek a változások részben összefügghetnek a betegség kontrolljával és az életmóddal. A lipideknél egyes esetekben bizonyíték van a kezelés hatására vonatkozóan, míg a testtömeg-emelkedés kapcsán nincs erős bizonyíték, hogy ez összefüggene bármely konkrét kezeléssel. A vérlipid- és a vércukorszint rendszeres ellenőrzését illetően lásd a rendelkezésre álló HIV-kezelési irányelveket. A lipid-rendellenességeket klinikailag megfelelő módon kell kezelni.

Mitokondriális diszfunkció *in utero* expozíciót követően

A nukleozid/nukleotid analógok különböző mértékben befolyásolhatják a mitokondriális funkciót, ami a sztavudin, a didanozin és a zidovudin esetében a legkifejezettebb. Mitokondriális diszfunkcióról számoltak be azoknál a HIV negatív csecsemőknél, akik *in utero* és/vagy a születés után nukleozid analóg-expozíciónak voltak kitéve. Ezek az esetek túlnyomórészt zidovudint tartalmazó kezelésekkel összefüggésben léptek fel. A legfontosabb jelentett mellékhatások haematológiai eltérések (anaemia, neutropenia) és anyagcserezavarok (hyperlactataemia, hyperlipasaemia) voltak. Ezek a mellékhatások gyakran csak átmenetiek voltak. Ritkán késői neurológiai zavarokról is beszámoltak (hypertonia, görcs, viselkedési zavarok). Egyelőre nem ismert, hogy átmeneti vagy tartós neurológiai zavarokról van-e szó. Ezeket az eredményeket minden olyan, *in utero* nukleozid/nukleotid analóg-expozíciónak kitett gyermeknél figyelembe kell venni, akinél ismeretlen etiológiájú, súlyos klinikai tünetek, különösen neurológiai tünetek jelentkeznek. Ezek az eredmények nem befolyásolják az antiretrovirális terápiára vonatkozó nemzeti ajánlásokat, amelyeket terhes nők számára, a HIV vertikális átvitelének megelőzése céljából dolgoztak ki.

Immunreaktivációs szindróma

Súlyos immunhiányban szenvedő HIV-fertőzött betegekben a CART megkezdésekor a tünetmentes vagy reziduális opportunistá patogénekkal szemben gyulladásos reakció léphet fel, ami súlyos klinikai állapot kialakulásához, vagy a tünetek súlyosbodásához vezethet. Ilyen reakciót általában a CART indítása utáni első hetekben vagy hónapokban figyeltek meg. Főbb példák közé tartozik a

cytomegalovírus retinitis, a generalizált és/vagy fokális mycobacterium fertőzések, valamint a *Pneumocystis jirovecii* okozta pneumonia. Bármilyen gyulladásos tünetet ki kell vizsgálni, illetve szükség esetén kezelni kell.

Autoimmun betegségek (például Graves-Basedow-kór és autoimmun hepatitis) előfordulásáról szintén beszámoltak az immunreaktívációs szindróma keretében, ugyanakkor a kialakulásukig eltelt idő a beszámolók szerint jelentős eltéréseket mutat, és ezek az események a kezelés megkezdése után több hónappal is felléphetnek.

Opportunista fertőzések

A Stribild-kezelésben, vagy bármilyen más antiretrovirális terápiában részesülő betegeknél továbbra is fennáll az opportunista fertőzések vagy a HIV-fertőzéssel járó más szövődmények kialakulásának veszélye, ezért a betegeknek szoros klinikai felügyelet alatt kell maradniuk, melyet a HIV-vel összefüggésbe hozható betegségek kezelésében jártas orvosnak kell végeznie.

Osteonecrosis

Annak ellenére, hogy az etiológiája multifaktoriálisnak tekintendő (beleértve a kortikoszteroidok használatát, az alkoholfogyasztást, a súlyos immunszuppressziót és a magasabb testtömeg-indexet), osteonecrosisos eseteket leginkább előrehaladott HIV-betegségben szenvedő és/vagy hosszútávú CART-ban részesült betegek esetében jelentettek. A betegeknek tanácsolni kell, hogy forduljanak orvoshoz, amennyiben ízületi fájdalmat, ízületi merevséget, illetve mozgási nehézséget észlelnek.

Más gyógyszerekkel való egyidejű alkalmazás

A Stribild alkalmazása a HIV-1-fertőzés kezelésében teljes körű terápiaként javallott, és egyéb antiretrovirális készítményekkel való együttes alkalmazása tilos (lásd 4.5 pont).

A Stribild nem adható együtt más, tenofovir-dizoproxil, lamivudint vagy a hepatitis B-vírusfertőzés kezelésére alkalmazott adefovir-dipivoxilt tartalmazó gyógyszerekkel vagy tenofovir-alafenamidot tartalmazó gyógyszerekkel.

Egyidejű alkalmazás nephrotoxicus gyógyszerekkel

A Stribild nephrotoxicus gyógyszerekkel – például aminoglikozidokkal, amfotericin B-vel, foszkarnettel, ganciklovirral, pentamidinnel, vankomicinnel, cidofovirral vagy interleukin-2-vel (más néven aldeszleukinnel) – való együttes, vagy közvetlenül ezek után történő alkalmazása kerülendő (lásd 4.5 pont). Ha a Stribild és a nephrotoxicus szerek egyidejű alkalmazása elkerülhetetlen, a vesefunkciót hetente ellenőrizni kell.

Tenofovir-dizoproxilal kezelt és a veseműködési zavar kockázati tényezőivel rendelkező betegeknél akut veseelégtelenség eseteiről számoltak be nagy dózisu vagy többféle nem szteroid gyulladásgátló gyógyszer (NSAID) alkalmazásának megkezdése után. Ha a Stribild-et valamilyen NSAID-dal együtt alkalmazzák, akkor a vesefunkciót megfelelően ellenőrizni kell.

A fogamzásgátlásra vonatkozó követelmények

A fogamzóképes nőbetegeknek legalább 30 µg etinilösztadiolt és progesztagén összetevőként norgesztimátot vagy drozspirenont tartalmazó hormonális fogamzásgátlót, vagy egy másik, megbízható fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk (lásd 4.5 és 4.6 pont). A Stribild együttes alkalmazását egyéb progesztagéneket tartalmazó orális fogamzásgátlókkal kerülni kell (lásd 4.5 pont). A drozspirenon plazmakoncentrációi a Stribild-del történő együttes alkalmazása során várhatóan megemelkednek, és a betegek szoros megfigyelése ajánlott a hyperkalaemia kialakulásának lehetősége miatt (lásd 4.5 pont).

Együttes alkalmazás bizonyos hepatitis C vírus elleni antivirális szerekkel

A tenofovir-dizoproxil és a ledipasvir / szofosbuvir, a szofosbuvir / velpataszvir vagy a szofosbuvir / velpataszvir / voxilaprevir egyidejű alkalmazásánál a tenofovir

plazmakoncentrációjának növekedését mutatták ki, különösen akkor, amikor a kombinációt tenofovir-dizoproxil és valamilyen farmakokinetikai hatásfokozót (ritonavirt vagy kobicisztátot) tartalmazó HIV-kezelési séma mellett alkalmazták. A tenofovir-dizoproxil biztonságosságát ledipasvir / szofosbuvir, szofosbuvir / velpatasvir vagy szofosbuvir / velpatasvir / voxilaprevir és valamilyen farmakokinetikai hatásfokozó egyidejű alkalmazása mellett nem igazolták. A ledipasvir / szofosbuvir, a szofosbuvir / velpatasvir vagy szofosbuvir / velpatasvir / voxilaprevir és a Stribild egyidejű alkalmazásával járó lehetséges kockázatokat és előnyöket – különösen a veseműködési zavar fokozott kockázatával rendelkező betegek esetében – mérlegelni kell. A Stribild- és ledipasvir / szofosbuvir-, szofosbuvir / velpatasvir- vagy szofosbuvir / velpatasvir / voxilaprevir-kezelést egyidejűleg kapó betegeknél a tenofovir-dizoproxillal összefüggő mellékhatásokat monitorozni kell.

Idős betegek

65 év feletti betegek esetében kevés adat áll rendelkezésre a Stribild-del kapcsolatban. Mivel idős betegeknél nagyobb valószínűséggel fordul elő csökkent veseműködés, ezért az idős betegek Stribild-kezelésekor elővigyázatosság szükséges.

Terhesség

A terhesség második és harmadik trimesztere során a kobicisztáttal és elvitegravirral végzett együttes kezelés hatására alacsonyabb elvitegravir expozíciót mutattak ki (lásd 5.2 pont). Csökkennek a kobicisztát szintek, ezért lehet, hogy a felerősítő hatás nem lesz megfelelő. Az elvitegravir expozíció jelentős csökkenése virológiai sikertelenséghez vezethet, és megnövelheti a HIV fertőzés anyáról gyermekre való terjedésének a kockázatát. Ezért a terhesség folyamán nem szabad Stribild kezelést kezdeni, azokat a nőket pedig, akik teherbe esnek a Stribild kezelés közben, másik kezelésre kell áttéríteni (lásd 4.6 pont).

Segédanyagok

A Stribild laktóz-monohidrátot tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, teljes laktáz-hiányban vagy glükóz galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Mivel a Stribild elvitegravirt, kobicisztátot, emtricitabint és tenofovir-dizoproxilt tartalmaz, az ezeknél az egyes hatóanyagoknál megfigyelt bármilyen interakció a Stribild mellett is előfordulhat. A Stribild teljes körű terápiaként történő alkalmazásra javallt a HIV-1 fertőzés kezelésére, és tilos egyéb antiretrovirális készítményekkel együtt alkalmazni. Ezért az egyéb antiretrovirális készítményekkel (köztük proteáz-inhibitorokkal és nem nukleozid reverz transzkriptáz inhibitorokkal) tapasztalható gyógyszer-gyógyszer interakcióról nincsenek megadva információk (lásd 4.4 pont). Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

A kobicisztát egy erős, a gyógyszer hatásmechanizmusán alapuló CYP3A inhibitor és CYP3A szubsztrát. A kobicisztát egyben gyenge CYP2D6 inhibitor is, és kismértékben a CYP2D6 által metabolizálódik. A kobicisztát által gátolt transzporterek közé tartozik a P-gp, a BCRP, az OATP1B1 és az OATP1B3.

A Stribild együttes alkalmazása olyan gyógyszerekkel, melyek elsősorban a CYP3A vagy a CYP2D6 által metabolizálódnak, illetve a P-gp, BCRP, OATP1B1 vagy OATP1B3 szubsztrátjai, az adott készítmények emelkedett plazmakoncentrációját eredményezheti, ami terápiás hatásukat, valamint a mellékhatásaikat fokozhatja és elnyújthatja (lásd az „Egyidejű alkalmazás ellenjavallt” című és a 4.3 pontot). A Stribild olyan gyógyszerekkel történő együttes alkalmazása, amelyeknek aktív

metabolitja(i) a CYP3A enzim segítségével képződnek, csökkentheti ezen aktív metabolit(ok) plazmakoncentrációját.

A Stribild együttes alkalmazása a CYP3A-t gátló gyógyszerekkel csökkentheti a kobicisztát clearance-ét, ami a kobicisztát emelkedett plazmakoncentrációjához vezethet.

Az elvitegravir gyenge induktor és potenciálisan indukálhatja a CYP2C9-et és/vagy az indukálható UGT-enzimeket, ennél fogva csökkentheti ezen enzimek szubsztrátjainak plazmakoncentrációját. Az elvitegravir a CYP3A által, illetve kismértékben az UGT1A1 által metabolizálódik. A CYP3A aktivitását serkentő gyógyszerek várhatóan fokozzák az elvitegravir clearance-ét, ami az elvitegravir plazmakoncentrációjának csökkenését eredményezi, ezáltal a Stribild terápiás hatásának megszűnéséhez és rezisztencia kialakulásához vezethet (lásd az „Egyidejű alkalmazás ellenjavallt” című és a 4.3 pontot).

Egyidejű alkalmazás ellenjavallt

A Stribild és elsősorban a CYP3A által metabolizált bizonyos gyógyszerek együttes alkalmazása az adott készítmények emelkedett plazmakoncentrációját eredményezheti, amely súlyos és/vagy életveszélyes reakciók, például perifériás érszűkület vagy ischaemia (például dihidroergotamin, ergotamin, ergometrin), myopathia – a rhabdomyolysist is beleértve – (például szimvasztatin, lovastatin), elnyújtott vagy fokozott szedáció vagy légzésdepresszió (például orálisan alkalmazott midazolám vagy triazolám) kialakulásának lehetőségével jár. A Stribild és egyéb, elsősorban a CYP3A által metabolizált gyógyszerek, például az amiodaron, a kinidin, a ciszaprid, a pimozyd, a lurazidon, az alfuzozin és a pulmonalis artériás hipertónia kezelésére alkalmazott szildenafil együttes alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

A Stribild és néhány CYP3A-induktor gyógyszer, például közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*), rifampicin, karbamazepin, fenobarbitál és fenitoin együttes alkalmazása a kobicisztát és az elvitegravir jelentősen csökkent plazmakoncentrációját eredményezheti, ami a Stribild terápiás hatásának megszűnéséhez és rezisztencia kialakulásához vezethet (lásd 4.3 pont).

Egyidejű alkalmazás nem javasolt

Vesén keresztül kiválasztott gyógyszerek

Mivel az emtricitabin és a tenofovir elsősorban a veséken keresztül ürül a szervezetből, a Stribild együttes adása a veseműködést csökkentő vagy az aktív tubuláris szekrécióért versengő gyógyszerekkel (pl. cidofovir), az emtricitabin, a tenofovir és/vagy az együttesen alkalmazott gyógyszerek szérumkoncentrációjának emelkedését okozhatja.

Kerülendő a Stribild nephrotoxicus gyógyszerekkel együtt vagy közvetlenül ezek után való alkalmazása. Egyebek között ide tartoznak az aminoglikozidok, az amfotericin B, a foszkarnet, a ganciklovir, a pentamidin, a vankomicin, a cidofovir vagy az interleukin-2 (más néven aldeszleukin).

Egyéb interakciók

A Stribild, valamint a vele esetlegesen együttesen alkalmazott gyógyszerek összetevői között fellépő interakciók az alábbi, 1. táblázatban kerülnek felsorolásra (az emelkedést „↑”, a csökkenést „↓”, a változatlan állapotot „↔” jelzi). Az ismertetett interakciók a Stribild összetevőinek önállóan és/vagy kombinációban történt alkalmazásával végzett vizsgálatokon, illetve a Stribild alkalmazása mellett potenciálisan előforduló gyógyszerkölsönhatásokon alapulnak.

1. táblázat: A Stribild egyes összetevői és egyéb gyógyszerek közötti interakciók

Gyógyszerek terápiás terület szerinti felsorolása	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos százalékos változás az AUC-, C _{max} - és C _{min} ¹ -értékekben	A Stribild-del történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
FERTŐZÉS-ELLENES SZEREK		
Gombaellenes szerek		
Ketokonazol (naponta kétszer 200 mg)/elvitegravir (naponta egyszer 150 mg) ²	Elvitegravir: AUC: ↑ 48% C _{min} : ↑ 67% C _{max} : ↔ Stribild-del együtt történő alkalmazás esetén a ketokonazol és/vagy kobicisztát koncentrációja emelkedhet.	Stribild-del együtt történő alkalmazás során a ketokonazol maximális napi adagja nem haladhatja meg a 200 mg-ot. Az együttes alkalmazás során óvatosság szükséges, valamint javasolt a klinikai ellenőrzés.
Itrakonazol ³ Vorikonazol ³ Poszakonazol ³ Flukonazol	A Stribild egyik összetevőjével sem végeztek interakciós vizsgálatokat. Kobicisztáttal együtt történő alkalmazás esetén az itraconazol, flukonazol és poszakonazol koncentrációja emelkedhet. A Stribild vorikonazzal együtt történő alkalmazása esetén a vorikonazol koncentrációja emelkedhet vagy csökkenhet.	Stribild-del együtt történő alkalmazás esetén klinikai ellenőrzésre van szükség. Stribild-del együtt történő alkalmazás során az itraconazol maximális napi adagja nem haladhatja meg a 200 mg-ot. Javasolt előny-kockázat profil értékelést végezni annak igazolására, hogy a vorikonazol Stribild-del együtt történő alkalmazása megalapozott.
Antimikobakteriális szerek		
Rifabutin (kétnaponta 150 mg)/elvitegravir (naponta egyszer 150 mg)/kobicisztát (naponta egyszer 150 mg)	Az erős CYP3A induktor rifabutinnal együtt történő alkalmazás jelentősen csökkentheti a kobicisztát és az elvitegravir plazmakoncentrációját, ami a terápiás hatás megszűnéséhez és rezisztencia kialakulásához vezethet. Rifabutin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ 25-O-dezacetil-rifabutin AUC: ↑ 525% C _{min} : ↑ 394% C _{max} : ↑ 384% Elvitegravir: AUC: ↓ 21% C _{min} : ↓ 67% C _{max} : ↔	Stribild és rifabutin egyidejű alkalmazása nem javasolt. Amennyiben a kombinációs terápia szükséges, a rifabutin javasolt adagja 150 mg hetente három alkalommal, meghatározott napokon (például hétfőn, szerdán és pénteken). A rifabutin várhatóan magasabb expozíciója miatt fokozott ellenőrzés indokolt a dezacetil-rifabutin okozta mellékhatások, köztük a neutropenia és az uveitis szempontjából. A rifabutin adagjának további csökkentését nem vizsgálták. Nem szabad figyelmen kívül hagyni, hogy egy hetente kétszer 150 mg-os adag esetleg nem biztosít optimális rifabutin-expozíciót, ami rifamicinnel szembeni rezisztencia kialakulásához, és a kezelés sikertelenségéhez vezethet.

Gyógyszerek terápiás terület szerinti felsorolása	A gyógyszer szintekre gyakorolt hatások Átlagos százalékos változás az AUC-, C _{max} - és C _{min} ¹ -értékekben	A Stribild-del történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
Hepatitis C vírus (HCV) elleni antivirális szerek		
Ledipasvir/Szofosbuvir	A Stribild-del nem végeztek interakciós vizsgálatokat. A Stribild-del együtt történő alkalmazás a tenofovir-expozíció emelkedéséhez vezethet.	A Stribild és ledipasvir/szofosbuvir egyidejű alkalmazása miatt megnövekedett tenofovir-plazmakoncentráció fokozhatja a tenofovir-dizoproxil mellékhatásait, köztük a veseproblémákat. A tenofovir-dizoproxil biztonságosságát ledipasvir/szofosbuvir és valamilyen farmakokinetikai hatásfokozó (pl. kobicisztát) egyidejű alkalmazása mellett nem igazolták. A kombinációt óvatosan, a vesefunkció gyakori monitorozása mellett szabad csak alkalmazni, ha alternatív kezelés nem áll rendelkezésre (lásd 4.4 pont).
Ledipasvir/Szofosbuvir (90 mg/400 mg naponta egyszer) + Elvitegravir/Kobicisztát (150 mg/150 mg naponta egyszer)	Megfigyelt: Ledipasvir: AUC: ↑ 78% C_{min}: ↑ 91% C_{max}: ↑ 63% Szofosbuvir: AUC: ↑ 36% C_{min}: N/A C_{max}: ↑ 33% GS-331007⁵: AUC: ↑ 44% C_{min}: ↑ 53% C_{max}: ↑ 33% Elvitegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 36% C_{max}: ↔ Kobicisztát: AUC: ↑ 59% C_{min}: ↑ 325% C_{max}: ↔	

Gyógyszerek terápiás terület szerinti felsorolása	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos százalékos változás az AUC-, C _{max} - és C _{min} ¹ -értékekben	A Stribild-del történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
Szofoszbuvir/Velpataszvir (400 mg/100 mg naponta egyszer) + Elvitegravir/Kobicisztát/Emtricitabin/Tenofovir-dizoproxil (150 mg/150 mg/200 mg/245 mg naponta egyszer)	Szofoszbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007⁵: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 45% Velpataszvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 37% Elvitegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Kobicisztát: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 71% Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 36% C_{min}: ↑ 45%	A Stribild és szofoszbuvir/velpataszvir egyidejű alkalmazása miatt megnövekedett tenofovir-plazmakoncentráció fokozhatja a tenofovir-dizoproxil mellékhatásait, köztük a veseproblémákat. A tenofovir-dizoproxil biztonságosságát szofoszbuvir/velpataszvir és valamilyen farmakokinetikai hatásfokozó (pl. kobicisztát) egyidejű alkalmazása mellett nem igazolták. A kombinációt óvatosan, a vesefunkció gyakori monitorozása mellett szabad csak alkalmazni (lásd 4.4 pont).

Gyógyszerek terápiás terület szerinti felsorolása	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos százalékos változás az AUC-, C _{max} - és C _{min} ¹ -értékekben	A Stribild-del történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
Szofoszbuvir/Velpataszvir/ Voxilaprevir (400 mg/100 mg/ 100 mg+100 mg naponta egyszer) ⁶ + Emtricitabin/Tenofovir- dizoproxil (200 mg/245 mg naponta egyszer) ⁷	A Stribild-del együtt történő alkalmazás a tenofovir-expozíció emelkedéséhez vezethet. Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 39% C _{max} : ↑ 48% C _{min} : ↑ 47%	A Stribild és szofoszbuvir/velpataszvir/voxilaprevir egyidejű alkalmazása miatt megnövekedett tenofovir-plazmakoncentráció fokozhatja a tenofovir-dizoproxil mellékhatásait, köztük a veseproblémákat. A tenofovir-dizoproxil biztonságosságát szofoszbuvir/velpataszvir/voxilaprevir és valamilyen farmakokinetikai hatásfokozó (pl. kobicisztát) egyidejű alkalmazása mellett nem igazolták.
Szofoszbuvir/Velpataszvir/ Voxilaprevir (400 mg/100 mg/ 100 mg+100 mg naponta egyszer) ⁶ + Elvitegravir/Kobicisztát (150 mg/150 mg naponta egyszer) ⁸	Szofoszbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 27% C _{min} : nem áll rendelkezésre GS-331007 ⁵ : AUC: ↑ 43% C _{max} : ↔ C _{min} : nem áll rendelkezésre Velpataszvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 46% Voxilaprevir: AUC: ↑ 171% C _{max} : ↑ 92% C _{min} : ↑ 350% Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 32% Kobicisztát: AUC: ↑ 50% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 250%	A kombinációt óvatosan, a vesefunkció gyakori monitorozása mellett szabad csak alkalmazni (lásd 4.4 pont).

Gyógyszerek terápiás terület szerinti felsorolása	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos százalékos változás az AUC-, C _{max} - és C _{min} ¹ -értékekben	A Stribild-del történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
Nukleozid reverz transzkriptáz-gátlók (NRTI-k)		
Didanozin	A tenofovir-dizoproxil és a didanozin együttes adása a szisztémás didanozin-expozíció 40-60%-os növekedéséhez vezet.	A Stribild és a didanozin együttes alkalmazása nem javasolt. A nagyobb szisztémás didanozin-expozíció fokozhatja a didanozinnal kapcsolatos mellékhatásokat. Ritkán pancreatitis és tejsavas acidózis eseteit jelentették, amelyek néha végzetes kimenetelűek voltak. A tenofovir-dizoproxil és a didanozin naponta 400 mg-os dózisban történő alkalmazását összefüggésbe hozták a CD4-sejtek számának jelentős csökkenésével, ami valószínűleg egy, a foszforilált (azaz aktív) didanozinszint megemelkedését kiváltó intracelluláris kölcsönhatás következménye. A tenofovir-dizoproxil-terápiával egyidejűleg alkalmazott 250 mg-os csökkentett didanozin dózis a virológiai sikertelenség magas arányával járt a HIV-1 fertőzés kezelésére szolgáló több tesztelt kombinációban. Ugyanakkor azoknál a betegeknél, akik a Stribild-kezelés megkezdése előtt didanozint szedtek, vagy azoknál a betegeknél, akiknél a Stribild-kezelést megszakítják és didanozint tartalmazó terápiára állítanak át, előfordulhat egy olyan rövid időintervallum, amelynek során a didanozin és a tenofovir mérhető mennyiségben van jelen a plazmában.
Makrolid antibiotikumok		
Klaritromicin	A Stribild egyik összetevőjével sem végeztek interakciós vizsgálatokat. Stribild-del együtt történő alkalmazás során a klaritromicin és/vagy kobicisztát koncentrációja megváltozhat.	Normális veseműködésű vagy enyhe vesekárosodásban szenvedő (kreatinin-clearance 60-90 ml/min) betegek esetében nincs szükség a klaritromicin adagjának módosítására. Klinikai ellenőrzés javasolt azoknál a betegeknél, akiknek a kreatinin-clearance-e 90 ml/min-nél alacsonyabb. Azoknál a betegeknél, akiknek a kreatinin-clearance-e 60 ml/min-nél alacsonyabb, alternatív antibakteriális szer alkalmazása megfontolandó.

Gyógyszerek terápiás terület szerinti felsorolása	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos százalékos változás az AUC-, C _{max} - és C _{min} ¹ -értékekben	A Stribild-del történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
Telitromicin	A Stribild egyik összetevőjével sem végeztek interakciós vizsgálatokat. Stribild-del együtt történő alkalmazás során a telitromicin és/vagy kobicisztát koncentrációja megváltozhat.	Stribild-del együtt történő alkalmazás esetén klinikai ellenőrzés javasolt.
GLÜKOKORTIKOIDOK		
Kortikoszteroidok		
Kortikoszteroidok, amelyek elsősorban a CYP3A révén metabolizálódnak (ideértve a betametazont, budezonidot, flutikazont, mometazont, prednizont, triamcinolont).	A Stribild egyik összetevőjével sem végeztek interakciós vizsgálatokat. Az említett gyógyszerek plazmakoncentrációja emelkedhet, ha a Stribild-del együtt alkalmazzák, ami csökkent szérum kortizol koncentrációt eredményez.	A Stribild egyidejű alkalmazása a CYP3A által metabolizált kortikoszteroidokkal (például a flutikazon-propionáttal vagy egyéb inhalációs vagy nasalis kortikoszteroidokkal) fokozhatja a szisztémás kortikoszteroid hatás kialakulásának kockázatát, beleértve a Cushing-szindrómát és a mellékvese szuppressziót is. Nem javasolt az együttes alkalmazás CYP3A által metabolizált kortikoszteroidokkal, kivéve, ha a betegre gyakorolt előnyös hatás meghaladja a kockázatot, amely esetben a betegeket monitorozni kell, hogy nem alakulnak-e ki szisztémás kortikoszteroid hatások. Mérlegelni kell azokat az alternatív kortikoszteroidokat, amelyek kevésbé függnék a CYP3A metabolizmustól, például a beklometazon intranasalis vagy inhalációs alkalmazása, különösen hosszú távú alkalmazás esetén. A bőrfelületen alkalmazott, CYP3A-gátlásra érzékeny kortikoszteroidok együttes alkalmazásához tekintse át a kortikoszteroid alkalmazási előírását a szisztémás felszívódást fokozó körülményekkel vagy alkalmazásokkal kapcsolatban.

Gyógyszerek terápiás terület szerinti felsorolása	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos százalékos változás az AUC-, C _{max} - és C _{min} ¹ -értékekben	A Stribild-del történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
POLIVALENS KATIONOKAT (pl. Mg-, Al-, Ca-, Fe-, Zn-ion) TARTALMAZÓ GYÓGYSZEREK vagy SZÁJON ÁT SZEDHETŐ ÉTREND-KIEGÉSZÍTŐK		
Magnézium/alumínium tartalmú antacid szuszpenzió (20 ml egyszeri adag)/elvitegravir (50 mg egyszeri adag)/ritonavir (100 mg egyszeri adag)	Elvitegravir (antacid szuszpenzió bevétele után ± 2 órával): AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Elvitegravir (egyszerre történő alkalmazás): AUC: ↓ 45% C_{min}: ↓ 41% C_{max}: ↓ 47% Antacidumokkal együtt történő alkalmazás esetén az elvitegravir plazmakoncentrációja alacsonyabb, melynek oka a gyomor-bélrendszerben zajló helyi komplexképződés, és nem a gyomor pH-jában bekövetkező változások.	Javasolt, hogy a Stribild és az polivalens kationokat tartalmazó antacidok, gyógyszerek vagy szájon át szedhető étrend-kiegészítők beadása között legalább 4 óra teljen el. Az egyéb antacidumokról (például H₂-receptor antagonistákról és protonpumpa-gátlókról) a „Más gyógyszerekkel végzett vizsgálatok” című pontban található további tájékoztatás.
Kalcium- vagy vaspótló készítmények (beleértve a multivitaminokat) Egyéb kationtartalmú antacidok Kationtartalmú hashajtók Szukralfát Pufferelt gyógyszerek	A Stribild egyik összetevőjével sem végeztek interakciós vizsgálatokat. Polivalens kationokat tartalmazó antacidumokkal, gyógyszerterekkel vagy szájon át szedhető étrend-kiegészítőkkel együtt történő alkalmazás esetén az elvitegravir plazmakoncentrációja várhatóan alacsonyabb, melynek oka a gyomor-bélrendszerben zajló helyi komplexképződés, és nem a gyomor pH-jában bekövetkező változások.	
ORÁLIS ANTIDIABETIKUMOK		
Metformin	A Stribild egyik összetevőjével sem végeztek interakciós vizsgálatokat. A kobicisztát reverzibilisen gátolja a MATE1-et és Stribild-del együtt történő alkalmazás esetén a metformin koncentrációja emelkedhet.	Stribild-et szedő betegeknél a beteg gondos ellenőrzése és a metformin adagjának módosítása javasolt.

Gyógyszerek terápiás terület szerinti felsorolása	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos százalékos változás az AUC-, C _{max} - és C _{min} ¹ -értékekben	A Stibild-del történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
NARKOTIKUS FÁJDALOMCSILLAPÍTÓK		
Metadon/elvitegravir/kobicisztát	Metadon: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Cobisztát: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Elvitegravir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Nincs szükség a metadon adagjának módosítására.
Metadon/tenofovir-dizoproxil	Metadon: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	
Buprenorfin/naloxon/ elvitegravir/kobicisztát	Buprenorfin: AUC: ↑ 35% C _{min} : ↑ 66% C _{max} : ↔ Naloxon: AUC: ↓ 28% C _{max} : ↓ 28% Kobicisztát: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Elvitegravir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Nincs szükség a buprenorfin/naloxon adagjának módosítására.

Gyógyszerek terápiás terület szerinti felsorolása	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos százalékos változás az AUC-, C _{max} - és C _{min} ¹ -értékekben	A Stribild-del történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
ORÁLIS FOGAMZÁSGÁTLÓK		
Droszpirenon/etinil-ösztadiol (3 mg/0,02 mg)/kobicisztát (150 mg naponta egyszer)	Interakciót a Stribild-del nem vizsgáltak. Várt droszpirenon: AUC: ↑	A droszpirenon plazmakoncentrációi megemelkedhetnek a kobicisztátot tartalmazó gyógyszerekkel történő alkalmazása során. Szoros megfigyelés ajánlott a hyperkalaemia kialakulásának lehetősége miatt. A Stribild és hormonális fogamzásgátlók együttes alkalmazása esetén óvatosság szükséges. A hormonális fogamzásgátlónak legalább 30 µg etinil-ösztadiolt és progesztogénként összetevőként norgesztimátot vagy droszpirenont kell tartalmaznia, vagy a betegeknek egy másik, megbízható fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk (lásd 4.4 és 4.6 pont). A jelentősen emelkedett progeszteron-expozíció hosszú távú hatásai nem ismertek.
Norgesztimát (naponta egyszer 0,180/0,215 mg)/etinilösztadiol (naponta egyszer 0,025 mg)/elvitegravir (naponta egyszer 150 mg)/kobicisztát (naponta egyszer 150 mg) ⁴	Norgesztimát: AUC: ↑ 126% C _{min} : ↑ 167% C _{max} : ↑ 108% Etinilösztadiol: AUC: ↓ 25% C _{min} : ↓ 44% C _{max} : ↔ Elvitegravir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	
ANTIARRITMIÁS SZEREK		
Digoxin (0,5 mg egyszeri adag)/kobicisztát (150 mg ismételt adagokban)	Digoxin: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 41%	Javasolt a digoxinszint ellenőrzése, ha a digoxint Stribild-del kombinálják.
Dizopiramid Flekainid Szisztémás lidokain Mexiletin Propafenon	A Stribild egyik összetevőjével sem végeztek interakciós vizsgálatokat. Kobicisztáttal együtt történő alkalmazás esetén ezen antiaritmiás gyógyszerek koncentrációja emelkedhet.	Óvatosság szükséges, valamint klinikai ellenőrzés javasolt, ha a Stribild-del együtt alkalmazzák.
VÉRNYOMÁSCSÖKKENTŐK		
Metoprolol Timolol	A Stribild egyik összetevőjével sem végeztek interakciós vizsgálatokat. Kobicisztáttal együtt történő alkalmazás esetén a bétablokkolók koncentrációja emelkedett lehet.	Klinikai ellenőrzés javasolt, és szükség lehet az adag csökkentésére, ha ezeket a szereket Stribild-del együtt alkalmazzák.
Amlodipin Diltiazem Felodipin Nikardipin Nifedipin Verapamil	A Stribild egyik összetevőjével sem végeztek interakciós vizsgálatokat. Kobicisztáttal együtt történő alkalmazás esetén a kalciumcsatorna-blokkolók koncentrációja emelkedett lehet.	A terápiás hatás és a mellékhatások klinikai ellenőrzése javasolt, ha ezeket a gyógyszereket Stribild-del együtt alkalmazzák.

Gyógyszerek terápiás terület szerinti felsorolása	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos százalékos változás az AUC-, C _{max} - és C _{min} ¹ -értékekben	A Stribild-del történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
ENDOTHELIN-RECEPTOR ANTAGONISTÁK		
Bozentán	A Stribild egyik összetevőjével sem végeztek interakciós vizsgálatokat. Stribild-del együtt történő alkalmazása az elvitegravir- és/vagy kobicisztát-expozíció csökkenéséhez, valamint a terápiás hatás megszűnéséhez és rezisztencia kialakulásához vezethet.	Alternatív endothelin-receptor antagonisták alkalmazása fontolóra vehető.
ANTIKOAGULÁNSOK		
Dabigatrán	A Stribild egyik összetevőjével sem végeztek interakciós vizsgálatokat. A Stribild-del együtt történő alkalmazás emelheti a dabigatrán plazmakoncentrációját, ami hasonló hatásokat eredményezhet, mint más, erős P-gp-gátlók esetén.	A Stribild és a dabigatrán együtt történő alkalmazása ellenjavallt.
Apixabán Rivaroxabán Edoxabán	A Stribild egyik összetevőjével sem végeztek interakciós vizsgálatokat. A Stribild-del együtt történő alkalmazás emelheti a direkt oralis véralvadásgátló plazmakoncentrációját, ami vérzés fokozott kockázatához vezethet.	Az apixabán, a rivaroxabán, illetve az edoxabán egyidejű alkalmazása Stribild-del nem javasolt.
Warfarin	A Stribild egyik összetevőjével sem végeztek interakciós vizsgálatokat. A Stribild-del együtt történő alkalmazás befolyásolhatja a warfarin koncentrációját.	Stribild-del együtt történő alkalmazás esetén javasolt a nemzetközi normalizált arányszám (INR) ellenőrzése. Az INR ellenőrzésének folytatása szükséges a Stribild-kezelés leállítását követő első hetekben.
TROMBOCITAGÁTLÓK		
Klopidogrél	A Stribild egyik összetevőjével sem végeztek interakciós vizsgálatokat. A klopidogrél és a kobicisztát együttes alkalmazása várhatóan csökkenti a klopidogrél aktív metabolitjának plazmakoncentrációját, ami csökkentheti a klopidogrél trombocitaellenes aktivitását.	A klopidogrél és a Stribild egyidejű alkalmazása nem javasolt.
Praszugrél	A Stribild egyik összetevőjével sem végeztek interakciós vizsgálatokat. A Stribild-nek várhatóan nincs klinikailag jelentős hatása a praszugrél aktív metabolitjának plazmakoncentrációjára.	A praszugrél adagjának módosítása nem szükséges.

Gyógyszerek terápiás terület szerinti felsorolása	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos százalékos változás az AUC-, C _{max} - és C _{min} ¹ -értékekben	A Stribild-del történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
ANTI-KONVULZÍV SZEREK		
Karbamazepin (naponta kétszer 200 mg)/elvitegravir (naponta egyszer 150 mg)/kobicisztát (naponta egyszer 150 mg)	Az erős CYP3A induktor karbamazepinnel együtt történő alkalmazás jelentősen csökkentheti a kobicisztát és az elvitegravir plazmakoncentrációját, ami a terápiás hatás megszűnéséhez és rezisztencia kialakulásához vezethet. Karbamazepin: AUC: ↑ 43% C_{min}: ↑ 51% C_{max}: ↑ 40% Elvitegravir: AUC: ↓ 69% C_{min}: ↓ 97% C_{max}: ↓ 45% Kobicisztát: AUC: ↓ 84% C_{min}: ↓ 90% C_{max}: ↓ 72% Karbamazepin-10,11-epoxid: AUC: ↓ 35% C_{min}: ↓ 41% C_{max}: ↓ 27%	A Stribild karbamazepinnel, fenobarbitállal vagy fenitoinnal együtt történő alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
INHALÁCIÓS BÉTA-AGONISTÁK		
Szalmeterol	A Stribild egyik összetevőjével sem végeztek interakciós vizsgálatokat. A Stribild-del együtt történő alkalmazás a szalmeterol emelkedett plazmakoncentrációját eredményezheti, amely súlyos és/vagy életveszélyes reakciók kialakulásának lehetőségével jár.	Stribild és szalmeterol egyidejű alkalmazása nem javasolt.
HMG-COA-REDUKTÁZ INHIBITOROK		
Rozuvasztatin (naponta egyszer 10 mg)/elvitegravir (naponta egyszer 150 mg)/kobicisztát (naponta egyszer 150 mg)	Elvitegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Rozuvasztatin: AUC: ↑ 38% C_{min}: nincs adat C_{max}: ↑ 89%	Elvitegravirral és kobicisztáttal együtt alkalmazva a rozuvasztatin koncentrációja átmenetileg emelkedett lehet. Rozuvasztatin Stribild-del együtt történő alkalmazása esetén nem szükséges az adag módosítása.
Atorvasztatin (10 mg naponta egyszer)/elvitegravir (150 mg naponta egyszer)/kobicisztát (150 mg naponta egyszer)/emtricitabin (200 mg naponta egyszer)/tenofovir-alafenamid (10 mg naponta egyszer)	Atorvasztatin: AUC: ↑ 160% C_{min}: NK C_{max}: ↑ 132% Elvitegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔	Az atorvasztatin koncentrációja elvitegravirral és kobicisztáttal történő együttes alkalmazása során megemelkedik. Az adagolást az atorvasztatin lehető legkisebb dóziséval kell kezdeni, és a Stribild-del történő együttes alkalmazás során a beteg szoros megfigyelése szükséges.

Gyógyszerek terápiás terület szerinti felsorolása	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos százalékos változás az AUC-, C _{max} - és C _{min} ¹ -értékekben	A Stribild-del történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
Pitavasztatin	A Stribild egyik összetevőjével sem végeztek interakciós vizsgálatokat. Elvitegravirral és kobicisztáttal együtt alkalmazva a pitavasztatin koncentrációja emelkedett lehet.	A Stribild és a pitavasztatin együttes alkalmazása esetén óvatosság szükséges.
Pravasztatin Fluvasztatin	A Stribild egyik összetevőjével sem végeztek interakciós vizsgálatokat. Elvitegravirral és kobicisztáttal együtt alkalmazva átmeneti emelkedés várható ezen HMG Co-A-reduktáz inhibitorok koncentrációjában.	Stribild-del együtt történő alkalmazása esetén nem szükséges az adag módosítása.
Lovasztatin Szimvasztatin	A Stribild egyik összetevőjével sem végeztek interakciós vizsgálatokat.	A lovasztatin és szimvasztatin, illetve a Stribild együtt történő alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
5. TÍPUSÚ FOSZFODIÉSZTERÁZ (PDE-5) INHIBITOROK		
Szildenafil Tadalafil Vardenafil	A Stribild egyik összetevőjével sem végeztek interakciós vizsgálatokat. A PDE-5-inhibitorok elsősorban a CYP3A által metabolizálódnak. Stribild-del együtt történő alkalmazásuk esetén a sildenafilfil és tadalafil koncentrációja emelkedhet, ami a PDE-5 inhibitorok-kal kapcsolatos mellékhatásokat eredményezhet.	Stribild és pulmonalis artériás hypertonia kezelésére adott sildenafilfil együttes alkalmazása ellenjavallt. Stribild és pulmonalis artériás hypertonia kezelésére adott tadalafil együttes alkalmazása során óvatosság szükséges, melybe az adag módosításának megfontolása is beletartozik. Stribild-del együtt, erectilis dysfunctio kezelésére alkalmazva a sildenafilfilből 48 óra alatt 25 mg-ot nem meghaladó, a vardenafilből 72 óra alatt 2,5 mg-ot nem meghaladó, a tadalafilből pedig 72 óra alatt 10 mg-ot nem meghaladó egyszeri adag alkalmazása javasolt.
ANTIDEPRESSZÁNSOK		
Eszitaloprámm Trazodon	A Stribild egyik összetevőjével sem végeztek interakciós vizsgálatokat. Kobicisztáttal együtt történő alkalmazás esetén a trazodon koncentrációja emelkedhet.	Az antidepresszáns óvatos dózisztitrálása és az antidepresszánsra adott válasz ellenőrzése javasolt.
IMMUNSZUPPRESSZÍV SZEREK		
Ciklosporin Szirolimusz Takrolimusz	A Stribild egyik összetevőjével sem végeztek interakciós vizsgálatokat. Kobicisztáttal együtt történő alkalmazás esetén ezen immunszuppresszív szerek koncentrációja emelkedhet.	Stribild-del együtt történő alkalmazás esetén terápiás ellenőrzés javasolt.

Gyógyszerek terápiás terület szerinti felsorolása	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos százalékos változás az AUC-, C _{max} - és C _{min} ¹ -értékekben	A Stribild-del történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
SZEDATÍVUMOK/HIPNOTIKUMOK		
Buszpiroin Klorazepát Diazepám Esztazolám Flurazepám Orálisan alkalmazott midazolám Triazolám Zolpidem	A Stribild egyik összetevőjével sem végeztek interakciós vizsgálatokat. A midazolám és triazolám elsősorban a CYP3A által metabolizálódik. A Stribild-del együtt történő alkalmazás ezen gyógyszerek emelkedett plazmakoncentrációját eredményezheti, amely súlyos és/vagy életveszélyes reakciók kialakulásának lehetőségével jár.	A Stribild orálisan alkalmazott midazolámmal, valamint triazolámmal való együttes alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont). Ahogyan az egyéb szedatívumok/hipnotikumok esetében is, az adag csökkentése válhat szükségessé és a koncentráció ellenőrzése javasolt.
KÖSZVÉNYELLENES SZEREK		
Kolhicin	A Stribild egyik összetevőjével sem végeztek interakciós vizsgálatokat. Stribild-del együtt történő alkalmazása a gyógyszer emelkedett plazmakoncentrációját eredményezheti.	A kolhicin adagjának csökkentése válhat szükségessé. Vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegek esetében a Stribild nem alkalmazható együtt kolhicinnel.

n.é. = nem értelmezhető

NK = Nincs kalkulálva

DOAC = direkt hatású orális anticoaguláns

¹ Ha gyógyszerinterakciós vizsgálatokból rendelkezésre állnak adatok.

² A vizsgálatokat ritonavirral felerősített hatású elvitegravirral végezték.

³ Azonos osztályba tartozó gyógyszerek, amelyeknél hasonló gyógyszerkölcsönhatások valószínűsíthetők.

⁴ A vizsgálatot Stribild alkalmazásával végezték.

⁵ A szofosbuvir legnagyobb mennyiségű metabolitja a keringésben.

⁶ A vizsgálatot további 100 mg voxilaprevirrel végezték, hogy HCV-fertőzött betegeknél várható voxilaprevir-expozíciókat érjenek el.

⁷ A vizsgálatot emtricitabin/tenofovir-dizoproxil + darunavir (800 mg) + ritonavir (100 mg) alkalmazásával végezték.

⁸ A vizsgálatot elvitegravir/kobicisztát/emtricitabin/rilpivirin/tenofovir-alafenamid fix dózisú kombinációját tartalmazó tablettával végezték.

Más gyógyszerekkel végzett vizsgálatok

A Stribild összetevőivel végzett gyógyszerkölcsönhatás-vizsgálatok során nem figyeltek meg klinikailag jelentős gyógyszerkölcsönhatásokat, illetve nem kell ilyen gyógyszerkölcsönhatásokra számítani a Stribild összetevői és a következő gyógyszerek között: entekavir, famciklovir, famotidin, omeprazol, ribavirin és szertralin.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők / fogamzásgátlás férfiak és nők esetében

A Stribild használata során hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazni (lásd 4.5 pont).

Terhesség

A Stribild terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ, vagy korlátozott mennyiségű információ (kevesebb mint 300 terhességi vizsgálati eredmény) áll rendelkezésre. Azonban a terhes nőknél történő vizsgálat eredményeként rendelkezésre álló nagy mennyiségű adat (több mint 1000 terhességi vizsgálati eredmény) azt mutatja, hogy az emtricitabin és a tenofovir-dizoproxil alkalmazása nem igazolt sem malformációt, sem föto / neonatális toxicitást.

Állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat a reprodukív toxicitás tekintetében (lásd 5.3 pont).

A terhesség második és harmadik trimesztere során a kobicisztáttal és elvitegravirral végzett együttes kezelés hatására alacsonyabb elvitegravir expozíciót mutattak ki (lásd 5.2 pont). Csökkennek a kobicisztát szintek, ezért lehet, hogy a felerősítő hatás nem lesz megfelelő. Az elvitegravir expozíció jelentős csökkenése virológiai sikertelenséghez vezethet, és megnövelheti a HIV fertőzés anyáról gyermekre való terjedésének a kockázatát. Ezért a terhesség folyamán nem szabad Stribild kezelést kezdeni, azokat a nőket pedig, akik teherbe esnek a Stribild kezelés közben, másik kezelésre kell átállítani (lásd 4.4 pont).

Szoptatás

Nem ismert, hogy az elvitegravir és a kobicisztát kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Kimutatták, hogy az emtricitabin és a tenofovir kiválasztódik a humán anyatejbe. Állatkísérletek során kimutatták, hogy az elvitegravirm kobicisztát és tenofovir kiválasztódik a tejbe. Az elvitegravir, a kobicisztát, az emtricitabin és a tenofovir-dizoproxil újszülött gyermekre / csecsemőre gyakorolt hatásának megítéléséhez elégtelen mennyiségű információ áll rendelkezésre. Ezért a Stribild alkalmazása nem javallt a szoptatás alatt.

A szoptatás nem javasolt HIV-fertőzött nőknek, mivel a HIV-fertőzés az anyatejen keresztül áterjedhet a csecsemőre.

Termékenység

A Stribild termékenységre kifejtett hatásával kapcsolatban nem állnak rendelkezésre humán adatok. Állatkísérletek nem igazolták, hogy az elvitegravir, a kobicisztát, az emtricitabin vagy a tenofovir-dizoproxil káros hatással lenne a termékenységre.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Stribild nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Mindamellet a betegeket tájékoztatni kell arról, hogy a Stribild-kezelés során szédülés, kimerültség és insomni kialakulásáról számoltak be.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A korábban nem kezelt felnőtt betegekkel végzett klinikai vizsgálatok során, 144 hét alatt leggyakrabban jelentett mellékhatások, melyek feltételezhetően vagy valószínűleg összefüggésbe hozhatók a Stribild-del, a hányinger (16%) és a hasmenés (12%) voltak.

A virológiailag szuppresszált felnőtt betegekkel végzett klinikai vizsgálatokban a Stribild-del kapcsolatos, 48 hét alatt leggyakrabban jelentett mellékhatások a hányinger (3% – 5%) és a fáradtság (6%) voltak.

Tenofovir-dizoproxilt kapó betegeknél vesekárosodás, veseelégtelenség ritka eseteiről és néha csontrendellenességhez (ritkán csonttöréshez) vezető proximalis renális tubulopathia (beleértve a Fanconi-szindrómát is) nem gyakori eseteiről számoltak be. Azoknál a betegeknél, akik Stribild-et kapnak, a veseműködés monitorozása javasolt (lásd 4.4 pont).

A Stribild-kezelés befejezése HIV-vel és HBV-vel egyidejűleg fertőzött betegek hepatitisének súlyos, akut exacerbációjával járhat (lásd 4.4 pont).

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A Stribild GS-US-236-0102 és GS-US-236-0103, III. fázisú klinikai vizsgálatokból származó mellékhatásait, valamint a klinikai vizsgálatokból, illetve a forgalomba hozatalt követően szerzett tapasztalatok alapján az egyéb antiretrovirális szerek mellett alkalmazott emtricitabin- és tenofovir-dizoproxil-kezelés mellett fellépett további mellékhatásokat az alábbi, 2. táblázat mutatja be szervrendszerek és a legmagasabb észlelt gyakoriság szerint csoportosítva. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra. Gyakoriságok meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100$ - $< 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$) vagy ritka ($\geq 1/10\ 000$ - $< 1/1000$).

2. táblázat: A Stribild alkalmazásával járó mellékhatások táblázatos összefoglalása a GS-US-236-0102 és GS-US-236-0103, III. fázisú klinikai vizsgálatokból származó tapasztalatok alapján és klinikai vizsgálatokból, illetve a forgalomba hozatalt követően szerzett tapasztalatok alapján az egyéb antiretrovirális gyógyszerek mellett alkalmazott emtricitabin- és tenofovir-dizoproxil -kezelés mellett fellépett további mellékhatások táblázatos összefoglalása

Gyakoriság	Mellékhatás
<i>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek:</i>	
Gyakori:	neutropenia ¹
Nem gyakori:	anaemia ^{1,2}
<i>Immunrendszeri betegségek és tünetek:</i>	
Gyakori:	allergiás reakció ¹
<i>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek:</i>	
Nagyon gyakori:	hypophosphataemia ^{1,3}
Gyakori:	hyperglykaemia ¹ , hypertriglyceridaemia ¹ , csökkent étvágy
Nem gyakori:	hypokalaemia ^{1,3}
Ritka:	tejsavas acidózis ¹
<i>Pszichiátriai kórképek:</i>	
Gyakori:	álmatlanság, szokatlan álmok
Nem gyakori:	öngyilkossággal kapcsolatos gondolatok és öngyilkossági kísérlet (olyan betegeknek, akiknek a kórelőzményében korábban fennálló depresszió vagy pszichiátriai betegség szerepel), depresszió
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek:</i>	
Nagyon gyakori:	fejfájás, szédülés
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek:</i>	
Nagyon gyakori:	hasmenés, hányás, hányinger
Gyakori:	emelkedett amilázszint beleértve a pancreas-amilázt is ¹ , emelkedett szérum lipázszint ¹ , hasi fájdalom, dyspepsia, obstipatio, haspuffadás ¹ , flatulencia
Nem gyakori:	pancreatitis ¹
<i>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek:</i>	
Gyakori:	emelkedett transzamináz-szint ¹ , hyperbilirubinaemia ¹
Ritka:	steatosis hepaticus ¹ , hepatitis ¹
<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei:</i>	
Nagyon gyakori:	kiütés
Gyakori:	hólyagos bőrkiütések ¹ , gennyes bőrkiütések ¹ , maculopapulosus bőrkiütések ¹ , viszketés ¹ , csalánkiütés ¹ , bőrelszíneződés (fokozott pigmentáció) ^{1,2}
Nem gyakori:	angioedema ¹
<i>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei:</i>	
Nagyon gyakori:	emelkedett kreatinín-szint ¹
Gyakori:	csontsűrűség-csökkenés
Nem gyakori:	rhabdomyolysis ^{1,3} , izomgyengeség ^{1,3}
Ritka:	osteomalacia (csontfájdalom formájában jelentkezik és ritkán csonttöréshez vezet) ^{1,3,5} , myopathia ^{1,3}
<i>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek:</i>	
Gyakori:	a vér emelkedett kreatininszintje ⁴
Nem gyakori:	veseelégtelenség ⁴ , proximalis renalis tubulopathia, beleértve a szerzett Fanconi-szindrómát is ⁴ , proteinuria
Ritka:	akut tubularis necrosis ¹ , nephritis (beleértve az akut intersticiális nephritist) ^{1,5} , nephrogen diabetes insipidus ¹

Gyakoriság	Mellékhatás
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók:</i>	
Nagyon gyakori:	asthenia ¹
Gyakori:	fájdalom ¹ , fáradtság

¹ Ezt a mellékhatást a Stribild esetében nem észlelték a III. fázisú klinikai vizsgálatokban, de a klinikai vizsgálatok, illetve a forgalomba hozatalt követően szerzett tapasztalatok során azonosították az emtricitabin vagy a tenofovir-dizoproxil esetében, más antiretrovirális hatóanyagokkal együtt alkalmazva.

² Gyermekeknél az emtricitabin alkalmazásakor anaemia gyakran, bőrszínéződés (fokozott pigmentáció) pedig nagyon gyakran fordult elő.

³ Ez a mellékhatás a proximalis renalis tubulopathia következtében léphet fel. Ezen kórállapot hiányában az említett mellékhatás nem hozható ok-okozati összefüggésbe a tenofovir-dizoproxilal.

⁴ További részletekért lásd a 4.8 pont: Egyes kiválasztott mellékhatások ismertetése.

⁵ Ezt a mellékhatást az emtricitabin vagy tenofovir-dizoproxil esetében a forgalomba hozatalt követő ellenőrzés során azonosították, de nem figyelték meg emtricitabinnál randomizált, kontrollós felnőtteken végzett klinikai vizsgálatok vagy gyermekeken végzett klinikai HIV vizsgálatok során, illetve tenofovir-dizoproxilnál randomizált, kontrollós klinikai vizsgálatok során vagy a tenofovir-dizoproxil meghosszabbított hozzáférhetőségi programjának keretei között. A gyakorisági kategóriát statisztikai számításokkal becsülték meg azon betegeknek az össz-száma alapján, akik randomizált, kontrollós klinikai vizsgálatokban emtricitabin (n = 1563), vagy randomizált, kontrollós klinikai vizsgálatokban és a meghosszabbított hozzáférhetőségi program keretei között tenofovir-dizoproxil -expozíciónak voltak kitéve (n = 7319).

Egyes kiválasztott mellékhatások ismertetése

Vesekárosodás

A proximalis renalis tubulopathia a tenofovir-dizoproxil elhagyása után általában rendeződött vagy javult. Néhány betegnél azonban a tenofovir-dizoproxil-kezelés megszakítása ellenére nem rendeződött teljes mértékben a kreatinin-clearance csökkenése. Vesekárosodás szempontjából veszélyeztetett betegeknél (például a kezelés megkezdésekor veseműködési zavar kockázati tényezőivel rendelkező, előrehaladott HIV-betegségben szenvedő vagy egyidejűleg nephrotoxicus gyógyszerekkel kezelt betegeknél) fokozottabb a kockázata annak, hogy a tenofovir-dizoproxil-kezelés megszakítása ellenére nem rendeződik teljes mértékben a vesefunkció (lásd 4.4 pont).

A Stribild-del végzett 144 hetes klinikai vizsgálatok során a Stribild-csoportból (n = 701) 13 vizsgálati alany (1,9%), az ATV/r+FTC/ tenofovir-dizoproxil -csoportból (n = 355) pedig 8 vizsgálati alany (2,3%) hagyta abba a vizsgált gyógyszer szedését vesét érintő mellékhatás kialakulása miatt. A kezelés abbahagyása 7-szer a Stribild-csoportban, míg 1-szer az ATV/r+FTC/ tenofovir-dizoproxil -csoportban történt az első 48 hét során. A Stribild alkalmazásakor észlelt vesét érintő mellékhatástípusok összhangban voltak a tenofovir-dizoproxilal szerzett korábbi tapasztalatokkal. A Stribild-kezelésben részesülő vizsgálati alanyok közül négyenél (0,6%) észleltek olyan laboratóriumi eredményeket, amelyek proximális tubulopathiának feleltek meg és a Stribild-kezelés megszakításához vezettek az első 48 hét során. Proximalis renalis tubularis dysfunctióval járó további esetet nem jelentettek a 48. és 144. hét között. A négy vizsgálati alany közül kettőnek volt vesekárosodása (vagyis a számított kreatinin-clearance 70 ml/min-nél alacsonyabb) a vizsgálat kezdetén. Az igazoltan proximális tubulopathiában szenvedő négy vizsgálati alany laboratóriumi eredményei a Stribild-kezelés abbahagyásakor klinikai következmények nélkül javultak, de nem rendeződtek teljes mértékben mind a 4 vizsgálati alany esetében. Az ATV/r+FTC/tenofovir-dizoproxil-kezelésben részesülő vizsgálati alanyok közül négyenél (0,8%) proximalis renalis tubularis dysfunctiónak megfelelő laboratóriumi eredményeket észleltek, ami az ATV/r+FTC/tenofovir-dizoproxil-kezelés abbahagyásához vezetett a 96. hét után (lásd 4.4 pont).

A Stribild kobicisztát összetevője esetében kimutatták, hogy a tubuláris kreatininszekréció gátlása útján csökkenti a becsült kreatinin-clearance-értéket anélkül, hogy a vese glomeruláris funkciót befolyásolná. A GS-US-236-0102 és a GS-US-236-0103 vizsgálatokban a becsült kreatinin-clearance csökkenése a Stribild-kezelés kezdetén alakult ki, majd ezután stabilizálódott az érték. A Cockcroft-Gault-módszerrel számított glomeruláris filtrációs rátában (eGFR) 144 hetes kezelés után bekövetkezett átlagos változás a Stribild esetében $-14,0 \pm 16,6$ ml/min, az EFV/FTC/tenofovir-dizoproxil esetében $-1,9 \pm 17,9$ ml/min, az ATV/r+FTC/tenofovir-dizoproxil esetében pedig $-9,8 \pm 19,4$ ml/min volt.

Tejsavas acidózis

A tenofovir-dizoproxil önmagában vagy egyéb antiretrovirális hatóanyaggal való együttes alkalmazása után néhány esetben tejsavas acidózist jelentettek. Hajlamosító tényezők fennállása esetén, pl. dekompenzált májbetegségben szenvedő, vagy más, egyidejűleg alkalmazott, ismerten tejsavas acidózist okozó gyógyszerekkel kezelt betegeknél magasabb a súlyos, esetenként halálos kimenetelű tejsavas acidózis kialakulásának a kockázata a tenofovir-dizoproxil kezelés során.

Anyagcsere-paraméterek

Antiretrovirális terápia során a testtömeg és a vérlipid- és vércukorszint megemelkedhet (lásd 4.4 pont).

Immunreaktivációs szindróma

Súlyos immunhiányban szenvedő HIV-fertőzött betegekben a CART megkezdésekor a tünetmentes vagy reziduális opportunist fertőzésekkel szemben gyulladásos reakció léphet fel. Autoimmun betegségek (például Graves-Basedow-kór és autoimmun hepatitis) előfordulásáról szintén beszámoltak, ugyanakkor a kialakulásukig eltelt idő a beszámolók szerint jelentős eltéréseket mutat, és ezek az események a kezelés megkezdése után több hónappal is felléphetnek (lásd 4.4 pont).

Osteonecrosis

Osteonecrosisos esetekről számoltak be, különösen az általánosan ismert rizikófaktorú betegek, az előrehaladott HIV-betegségben szenvedők és a hosszú távú CART-ban részesült betegek esetében. Ennek gyakorisága nem ismert (lásd 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők

Stribild-del végzett vizsgálatok

A Stribild biztonságosságát 50, HIV-1 fertőzött, korábban kezelésben nem részesült, a 12. életévet betöltött, de 18 évesnél fiatalabb serdülőkorú betegnél értékelték egy nyílt elrendezésű klinikai vizsgálatban (GS-US-236-0112, lásd 5.1 pont), 48 héten keresztül. Ebben a vizsgálatban a Stribild biztonságossági profilja a felnőttekéhez hasonlónak bizonyult (lásd 4.8 pont, *A mellékhatások táblázatos összefoglalása*). A Stribild-et kapó 50 serdülőkorú betegnél a 48. hétre a lumbalis gerincre vonatkozó átlagos BMD +0,68%-kal, a fej kivételével a teljes testre számított átlagos BMD pedig +0,77%-kal emelkedett a kiinduláshoz képest. A 48. héten a BMD Z-pontszámok (az életkorra és magasságra korrigálva) átlagos változása a kiinduláshoz képest a lumbalis gerinc területén -0,09, a fej kivételével a teljes testre számítva pedig -0,12 volt.

Emtricitabinnal végzett vizsgálatok

Az emtricitabinnal kapcsolatos mellékhatásokat három gyermekgyógyászati vizsgálatból (n = 169) származó tapasztalatok alapján értékelték, mely vizsgálatok során korábban nem kezelt (n = 123) és korábban már kezelt (n = 46), HIV-fertőzött, 4 hónapos – 18 éves életkorú gyermekeket kezeltek egyéb antiretrovirális szerekkel kombinált emtricitabinnal. A felnőtteknél jelentett mellékhatások mellett a gyermekgyógyászati klinikai vizsgálatokban az anaemia (9,5%) és a bőrelszíneződés (31,8%) gyakrabban fordult elő, mint a felnőttek esetében (lásd 4.8 pont, *A mellékhatások táblázatos összefoglalása*).

Tenofovir-dizoproxillal végzett vizsgálatok

A tenofovir-dizoproxillal kapcsolatos mellékhatásokat két randomizált vizsgálat (a GS-US-104-0321 és a GS-US-104-0352 vizsgálat) alapján értékelték, melyek során 184 HIV-1 fertőzött (a 2. életévet betöltött, de 18 évesnél fiatalabb) gyermek- és serdülőkorú beteget kezeltek egyéb antiretrovirális szerekkel kombinált tenofovir-dizoproxillal (n = 93) vagy placebóval/aktív összehasonlító készítménnyel (n = 91) 48 héten át (lásd 5.1 pont). A tenofovir-dizoproxillal kezelt gyermek- és serdülőkorú betegeknél megfigyelt mellékhatások megegyeztek a tenofovir-dizoproxil felnőttek bevonásával végzett klinikai vizsgálataiban megfigyelt mellékhatásokkal (lásd 4.8 pont: *A mellékhatások táblázatos összefoglalása*, és 5.1 pont).

Gyermekek- és serdülőkorú betegeknél a BMD csökkenését jelentették. A HIV-1 fertőzött (a 12. életévüket betöltött, de 18 évesnél fiatalabb) serdülők esetében a tenofovir-dizoproxillal kezelt

alanyoknál megfigyelt BMD Z-pontszámok alacsonyabbak voltak a placebót kapó alanyoknál megfigyeltékhez képest. A HIV-1 fertőzött (2–15 éves) gyermekek esetében a tenofovir-dizoproxilal végzett kezelésre váltó alanyoknál megfigyelt BMD Z-pontszámok alacsonyabbak voltak a sztavudint vagy zidovudint tartalmazó terápiájukat folytató alanyoknál megfigyeltékhez képest (lásd 4.4 és 5.1 pont).

A GS-US-104-0352 vizsgálatban 89, 7 éves medián életkorú (tartomány: 2–15 év) gyermek- és serdülőkorú beteget kezeltek tenofovir-dizoproxilal 331 hetes medián időtartamig. A 89-ből nyolc betegnél (9,0%) megszakították a vizsgálati készítmény alkalmazását a vesét érintő nemkívánatos események miatt. Öt betegnél (5,6%) a proximalis renalis tubulopathiának klinikailag megfelelő laboratóriumi eredményeket kaptak, a betegek közül 4 megszakította a tenofovir-dizoproxil kezelést. Hét beteg rendelkezett 70 és 90 ml / perc /1,73 m² közötti értékű számított glomeruláris filtrációs rátával (GFR). Közülük 3 beteg tapasztalt klinikailag jelentős csökkenést a számított GFR-ben a kezelés alatt, azonban ezek az értékek a tenofovir-dizoproxil megszakítása után javultak.

Nincsen elég biztonságossági adat a 12 évesnél fiatalabb gyermekek esetében. A Stribild ebben a betegpopulációban nem javasolt (lásd 4.2 pont).

Egyéb speciális populáció(k)

Vesekárosodásban szenvedő betegek

Mivel a tenofovir-dizoproxil nephrotoxicitást okozhat, ezért a veseműködés szoros monitorozása javasolt minden vesekárosodásban szenvedő, Stribild-del kezelt felnőttél (lásd 4.2, 4.4 és 5.2 pont). A vesekárosodásban szenvedő gyermek- és serdülőkorú betegek esetében a Stribild alkalmazása nem javasolt (lásd 4.2 és 4.4 pont).

A hepatitis exacerbatiója a kezelés megszakítását követően

Az egyidejűleg HBV-vel is fertőzött, HIV-fertőzött betegeknél a kezelés megszakítását követően hepatitisre utaló klinikai és laboratóriumi jelek léptek fel (lásd 4.4 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Túladagolás esetén a beteget figyelemmel kell követni a toxicitás tüneteinek megjelenésére (lásd 4.8 pont), és szükség esetén standard szupportív kezelést kell alkalmazni.

A Stribild-túladagolás esetére nem áll rendelkezésre specifikus antidotum. Mivel az elvitegravir és a kobicisztát nagymértékben kötődik plazmafehérjékhez, nem valószínű, hogy az elvitegravirt, illetve a kobicisztátot hemodialízis vagy peritoneális dialízis útján jelentős mértékben el lehetne távolítani. Az emtricitabin dózis maximum 30%-a és a tenofovir dózis körülbelül 10%-a távolítható el hemodialízis útján. Ezidáig nem ismert, hogy az emtricitabin vagy a tenofovir eltávolítható-e peritoneális dialízis útján.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Szisztémás vírusellenes szerek; a HIV-fertőzés kezelésére szolgáló antivirális szerek, kombinációk. ATC kód: J05AR09

Hatásmechanizmus és farmakodinámiás hatások

Az elvitegravir egy HIV-1-integráz szál transzfer inhibitor (INSTI). Az integráz a HIV-1 által kódolt enzim, amelyre a vírusreplikáció során van szükség. Az integráz gátlása megakadályozza a HIV-1 DNS-ének a gazdasejt genomikus DNS-ébe való beépülését, megakadályozva ezzel a HIV-1 provírus kialakulását, valamint a vírusfertőzés terjedését.

A kobicisztát a citokróm P450 enzimrendszer CYP3A alcsaládjának szelektív, a gyógyszer hatásmechanizmusán alapuló inhibitora. A CYP3A-mediált metabolizmus kobicisztát általi gátlása fokozza a CYP3A-szubsztrátok, így például az elvitegravir szisztémás expozícióját olyan esetekben, amikor CYP3A-dependens metabolizmus korlátozza a biológiai hasznosulást és lerövidíti a felezési időt.

Az emtricitabin citidin nukleozid analóg. A tenofovir-dizoproxil *in vivo* tenofovirrál alakul, amely az adenzin-monofoszfát nukleozid monofoszfát (nukleotid) analógja. Mind az emtricitabin, mind pedig a tenofovir specifikus hatást fejt ki a humán immundeficiencia vírusra (HIV-1 és HIV-2), valamint a hepatitis B vírusra (HBV).

Az emtricitabint és tenofovirt a sejt enzimjei foszforilálják, amelynek során emtricitabin-trifoszfát és tenofovir-difoszfát keletkezik. *In vitro* vizsgálatok kimutatták, hogy az emtricitabin és a tenofovir a sejtben kombinálva teljes mértékben foszforilálódik. Az emtricitabin-trifoszfát és tenofovir-difoszfát kompetitíven gátolja a HIV-1 reverz transzkriptázt, ami a DNS-lánc terminációjához vezet.

Az emtricitabin-trifoszfát és tenofovir-difoszfát az emlős DNS-polimerázok gyenge inhibitora, és mitokondriumokra kifejtett toxikus hatásuk sem *in vitro*, sem *in vivo* nem volt kimutatható.

In vitro antivirális hatás

Az elvitegravir, emtricitabin és tenofovir kettős, illetve hármas gyógyszerkombinációi sejt kultúrában szinergista hatást mutattak. Az antivirális szinergia kobicisztát jelenlétében vizsgálva is fennmaradt az elvitegravir, az emtricitabin és a tenofovir esetében. Ezen kombinációk közül egyik esetében sem figyeltek meg antagonizmust.

Az elvitegravir antivirális aktivitását laboratóriumi és klinikai HIV-1 izolátumokkal szemben lymphoblastoid sejtekben, monocita/makrofág sejtekben, valamint perifériás vérből származó lymphocitákban vizsgálták, és az 50%-os effektív koncentráció érték (EC_{50}) a 0,02-1,7 nM-os tartományba esett. Az elvitegravir sejt kultúrában a HIV-1 A, B, C, D, E, F, G, és O kládjai ellen mutatott antivirális aktivitást (az EC_{50} -értékek 0,1 és 1,3 nM között voltak), valamint a HIV-2 ellen (0,53 nM-os EC_{50}).

A kobicisztátnak nincs kimutatható HIV-ellenes aktivitása, és nem antagonizálja vagy erősíti az elvitegravir, az emtricitabin vagy a tenofovir antivirális hatásait.

Az emtricitabin antivirális aktivitását laboratóriumi és klinikai HIV-1 izolátumokkal szemben lymphoblastoid sejt vonalakban, a MAGI-CCR5 sejt vonalban és perifériás vérből származó mononukleáris sejtekben vizsgálták. Az emtricitabin EC_{50} -értékei a 0,0013-0,64 μ M tartományban voltak. Az emtricitabin sejt kultúrában a HIV-1 A, B, C, D, E, F, és G kládok ellen mutatott antivirális aktivitást (az EC_{50} értékek 0,007 és 0,075 μ M között voltak), és törzs-specifikus aktivitást mutatott a HIV-2 ellen (EC_{50} értékek 0,007 és 1,5 μ M között).

A tenofovir antivirális aktivitását laboratóriumi és klinikai HIV-1 izolátumokkal szemben lymphoblastoid sejt vonalakban, elsődleges monocita/makrofág sejtekben és perifériás vérből származó lymphocitákban vizsgálták. A tenofovir EC_{50} értékei a 0,04 és 8,5 μ M közötti tartományban voltak. A tenofovir sejt kultúrában a HIV-1 A, B, C, D, E, F, G és O kládok ellen mutatott antivirális aktivitást (az EC_{50} -értékek 0,5 és 2,2 μ M között voltak), és törzsspecifikus aktivitást mutatott a HIV-2 ellen (EC_{50} értékek 1,6 és 5,5 μ M között).

Rezisztencia

Sejtkultúrában

Az emtricitabinnal és a tenofovirral szemben rezisztencia jelent meg *in vitro* és egyes betegekből származó HIV-1 vírusokban, az emtricitabin esetében a reverz transzkriptázban kialakult M184V vagy M184I szubsztitúció, míg a tenofovir esetében a reverz transzkriptázban kialakult K65R szubsztitúció miatt. Ezenkívül a HIV-1 reverz transzkriptázban tenofovir-dizoproxillal a K70E szubsztitúciót szelektálták klinikailag, ami az abakavirral, emtricitabinnal, tenofovirral és lamivudinnal szembeni érzékenység alacsony szintű csökkenését eredményezi.

Az emtricitabin rezisztens M184V/I szubsztitúciót hordozó vírusok keresztrezisztensnek bizonyultak a lamivudinnal szemben, viszont érzékenyek maradtak a didanozinra, sztavudinra, tenofovirra és zidovudinra. A K65R szubsztitúció az abakavirral, sztavudinnal vagy didanozinnal, kezelt törzseknél is megjelenik, és az ezekkel a hatóanyagokkal valamint lamivudinnal, emtricitabinnal és tenofovirral szembeni érzékenység csökkenéséhez vezet. Kerülendő a tenofovir-dizoproxil alkalmazása olyan betegeknél, akiknél K65R szubsztitúciót hordozó HIV-1 jelent meg.

Betegeknél a HIV-1 három vagy több, az M41L vagy az L210W reverz transzkriptáz mutációt tartalmazó timidin analóggal összefüggésbe hozható HIV-1-mutációt (*thymidine analogue associated mutation, TAM*) expresszált, csökkent érzékenységet mutatott a vírus a tenofovir-dizoproxillal szemben.

Sejtkultúrában elvitegravirral szemben csökkent érzékenységgel rendelkező HIV-1 izolátumokat szelektáltak. Az elvitegravirral szembeni csökkent érzékenység leggyakrabban a T661, E92Q és Q148R integráz szubsztitúciókkal járt együtt. A sejtkultúrákban kisselektált izolátumok esetében megfigyelt további integráz szubsztitúciók közé a következők tartoztak: H51Y, F121Y, S147G, S153Y, E157Q és R263K. A raltegravirra kisselektált T66A/K, Q148H/K és N155H szubsztitúciókat hordozó HIV-1 keresztrezisztenciát mutatott elvitegravirra. A raltegravir/elvitegravir primer mutációk egyedi mutációként nem befolyásolják a dolutegravirral szembeni *in vitro* érzékenységet, és másodlagos mutációk további jelenléte (a Q148 kivételével) szintén nem eredményez számottevő mértékű változást helyspecifikus mutánsokkal végzett kísérletekben.

HIV-1 esetében a kobicisztáttal szembeni *in vitro* rezisztencia kialakulása az antivirális aktivitás hiánya miatt nem mutatható ki.

Jelentős keresztrezisztenciát figyeltek meg a legtöbb elvitegravir rezisztens HIV-1 izolátum és a raltegravir, valamint az emtricitabin rezisztens izolátumok és a lamivudin között. Azok a betegek, akiket Stribild-del sikertelenül kezeltek, és akiknek Stribild-rezisztenciát kialakító szubsztitúciókkal rendelkező HIV-1-ük volt, olyan vírust hordoztak, amelynél fennmaradt az érzékenység az összes PI-vel, NNRTI-vel, valamint a legtöbb NRTI-vel szemben.

Korábban nem kezelt betegek esetében

A GS-US-236-0102 és GS-US-236-0103, III. fázisú vizsgálatok során Stribild-del kezelt, korábban antiretrovirálisan nem kezelt betegek összevont analízise során, a 144. hétig a plazma HIV-1 izolátumok genotipizálását végezték el minden olyan betegnél, akinél igazolt volt a virológiai válasz hiánya vagy a vérben a HIV-1 RNS 400 kópia/ml-nél nagyobb mennyiségben volt jelen a virológiai válasz hiányának megállapításakor, a 48. héten, a 96. héten, a 144. héten vagy a kezelés idő előtti felfüggesztésekor. A 144. hétig a kiinduláskor és a Stribild-kezelés sikertelenségének megállapításakor nyert izolátumpárokból származó, értékelhető genotípusadatokkal rendelkező 42 beteg közül 18 beteg esetében figyeltek meg egy vagy több az elvitegravirral, emtricitabinnal vagy tenofovirral szembeni rezisztenciával járó elsődleges szubsztitúciót (2,6%, 18/701 beteg). Abból a 18 betegből, akinél vírusrezisztencia alakult ki, 13 eset a kezelés 48. hetéig, 3 a kezelés 48. hete és 96. hete között, 2 pedig a kezelés 96. hete és 144. hete között lépett fel. A szubsztitúciók közé a reverz transzkriptáz esetében az M184V/I (n = 17) és a K65R (n = 5), az integráz esetében pedig az E92Q (n = 9), az N155H (n = 5), a Q148R (n = 3), a T66I (n = 2), valamint a T97A (n = 1) tartozott. Az integrázban az elsődleges INSTI rezisztencia szubsztitúción kívül kialakult egyéb szubsztitúciók közé a H51Y, az L68V, a G140C, az S153A, az E157Q, valamint a G163R tartozott, melyek mindegyike egyetlen

esetben jelent meg. A legtöbb olyan betegnél, akinél elvitegravirral szembeni rezisztenciát okozó szubsztitúció alakult ki, azoknál az emtricitabinnal, illetve az elvitegravirral szembeni rezisztenciát okozó szubsztitúció is kialakult. A rezisztenciaanalízis alapját képező populációba tartozó betegek fenotípus-elemzése során 13 beteg (31%) rendelkezett elvitegravirral szemben csökkent érzékenységet mutató HIV-1 izolátummal, 17 betegnél (40%) állt fenn csökkent érzékenység emtricitabinnal szemben, illetve 2 betegnél (5%) állt fenn csökkent érzékenység tenofovirral szemben.

A GS-US-236-0103 vizsgálatban 27, Stribild-del kezelt beteg HIV-1 vírusában fordult elő a reverz transzkriptázban NNRTI-asszociált K103N szubsztitúció a vizsgálat kezdetén, és esetükben a teljes populációban megfigyelthez (78%) hasonló arányban lehetett virológiai választ (82% a 144. héten) elérni, és nem alakult ki rezisztencia a HIV-1 vírusban az elvitegravirral, emtricitabinnal vagy tenofovirral szemben.

Virológiailag szuppresszált betegek

Klinikai vizsgálatok során nem észlelték rezisztencia kialakulását a Stribild-del szemben olyan virológiailag szuppresszált betegeknek, akiket a ritonavirral felerősített hatású proteáz-inhibitor (PI+RTV) (GS-US-236-0115 vizsgálat), NNRTI (GS-US-236-0121 vizsgálat) vagy raltegravir (RAL) (GS-US-236-0123 vizsgálat) tartalmú kezeléssel állították át.

Az ezen vizsgálatok során Stribild-re átváltott betegek közül 20 betegnél állt fenn NNRTI-asszociált K103N szubsztitúció a korábbi genotípusukban az első antiretrovirális terápia megkezdése előtt. A 20 beteg közül 18 betegnél maradt fenn a virológiai szuppresszió 48 héten át. A protokoll megsértése miatt két olyan beteg, akiknél korábbi K103 szubsztitúciók álltak fenn, idő előtt abbahagyta a vizsgálatot, <50 kópia/ml HIV-1 RNS kópiaszám mellett.

Klinikai tapasztalat

A Stribild hatásosságát HIV-1 fertőzésben szenvedő, korábban nem kezelt felnőtt betegek (n = 1408) bevonásával végzett két randomizált, kettős-vak, aktív kontrollos, III. fázisú vizsgálatból (GS-US-236-0102 és a GS-US-236-0103) származó, 144 hetet felölelő adatok elemzése alapján állapították meg. A Stribild hatásosságát HIV-1 fertőzésben szenvedő, virológiailag szuppresszált felnőtt betegek bevonásával végzett két randomizált, nyílt elrendezésű vizsgálat (GS-US-236-0115 és GS-US-236-0121 vizsgálat), valamint egy egycsoportos, nyílt elrendezésű vizsgálat (GS-US-236-0123 vizsgálat) 48 hetet felölelő adatainak elemzése alapján állapították meg (n = 910; 628 beteg kapott Stribild-et).

Korábban nem kezelt, HIV-1 fertőzésben szenvedő felnőtt betegek

A GS-US-236-0102 vizsgálat során a HIV-1 fertőzésben szenvedő, antivirális kezelésben korábban nem részesült betegek naponta egyszer Stribild-kezelést, vagy naponta egyszer állandó összetételű EFV/FTC/tenofovir-dizoproxil- kezelést kaptak. A GS-US-236-0103 vizsgálat során a HIV-1 fertőzésben szenvedő, antivirális kezelésben korábban nem részesült betegek naponta egyszer Stribild-kezelést, vagy ritonavirral felerősített hatású atazanavir (ATV/r) plusz állandó összetételű emtricitabin (FTC)/tenofovir-dizoproxil kombinációs kezelést kaptak. Mindkét vizsgálatban a 48. héten értékelték a virológiai választ mindkét kezelési karon. Virológiai válasznak azt tekintették, ha kimutathatatlan vírusterhelést (<50 HIV-1 RNS kópia/ml, pillanatfelvétel) sikerült elérni.

A kiindulási jellemzőket és a kezelési eredményeket a GS-US-236-0102 és GS-US-236-0103 vizsgálatokra vonatkozóan egyaránt bemutatja a 3. táblázat, illetve az 4. táblázat.

3. táblázat: A GS-US-236-0102 és a GS-US-236-0103 vizsgálatok antiretrovirális kezelésben korábban nem részesült, HIV-1 fertőzött felnőtt résztvevőinek demográfiai és kiindulási jellemzői

	GS-US-236-0102 vizsgálat		GS-US-236-0103 vizsgálat	
	Stribild n = 348	EFV/FTC/ tenofovir-dizoproxil n = 352	Stribild n = 353	ATV/r + FTC/ tenofovir-dizoproxil n = 355
Demográfiai jellemzők				
Átlagéletkor években (tartomány)	38,0 (18-67)		38,0 (19-72)	
Nem				
Férfi	89%		90%	
Nő	11%		10%	
Származás				
Fehér	63%		74%	
Fekete/afroamerikai	28%		17%	
Ázsiai	2%		5%	
Egyéb	7%		4%	
Kiindulási betegségjellemzők ^a				
Átlagos kiindulási plazma HIV-1 RNS (intervallum) log ₁₀ kópia/ml	4,8 (2,6-6,5)		4,8 (1,7-6,6)	
100 000 kópia/ml-nél nagyobb vírusterheléssel rendelkező vizsgálati alanyok százalékos aránya	33		40	
Átlagos kiindulási CD4+ sejtszám (intervallum), × 10 ⁶ sejt/l	386 (3-1348)		370 (5-1132)	
≤ 200 sejt/mm ³ CD4+ sejtszámmal rendelkező vizsgálati alanyok százalékos aránya	13		13	

a A betegeteket mindkét vizsgálatban a kiindulási HIV-1 RNS szerint rétegezték.

4. táblázat: A randomizált kezelés virológiai eredménye a GS-US-236-0102 és a GS-US-236-0103 vizsgálat 48. hetében (pillanatfelvétel)^a és 144. hetében^b

	48. hét				144. hét			
	GS-US-236-0102 vizsgálat		GS-US-236-0103 vizsgálat		GS-US-236-0102 vizsgálat		GS-US-236-0103 vizsgálat	
	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
Sikeres virológiai válasz HIV-1 RNS <50 kópia/ml	88%	84%	90%	87%	80%	75%	78%	75%
Kezelési különbség	3,6% (CI: 95% = -1,6%; 8,8%)		3,0% (CI: 95% = -1,9%; 7,8%)		4,9% (CI: 95% = -1,3%; 11,1%)		3,1% (CI: 95% = -3,2%; 9,4%)	

	48. hét				144. hét			
	GS-US-236-0102 vizsgálat		GS-US-236-0103 vizsgálat		GS-US-236-0102 vizsgálat		GS-US-236-0103 vizsgálat	
	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
Virológiai válasz hiánya^c	7%	7%	5%	5%	7%	10%	8%	7%
A 48. vagy 144. heti ablakperiódusban nincs virológiai adat								
Nemkívánatos esemény vagy elhalálozás miatt abbahagyta a vizsgálati gyógyszer szedését ^d	3%	5%	3%	5%	6%	8%	6%	8%
Egyéb ok miatt abbahagyta a vizsgálatot, és az utolsó meglévő HIV-1 RNS adata <50 kópia/ml ^e	2%	3%	2%	3%	5%	7%	8%	9%
Nincs adat az ablakperiódusban, de szedi a vizsgálati gyógyszert	0%	0%	0%	0%	1%	0%	1%	1%

a A 48. heti ablakperiódus a 309. és a 378. (beleszámított) nap között van.

b A 144. heti ablakperiódus a 967. és az 1050. (beleszámított) nap között van.

c Azok a vizsgálati alanyok tartoznak ide, akiknek a 48. vagy a 144. heti ablakperiódusban ≥ 50 kópia/ml volt a vírusterhelésük, illetve akik a hatásosság hiánya vagy megszűnése miatt idő előtt abbahagyták a kezelést, illetve akik a nemkívánatos esemény kialakulásán, elhalálozáson vagy a hatásosság hiányán, illetve megszűnésén kívül egyéb ok miatt kiléptek a vizsgálatból, és a kilépés időpontjában ≥ 50 kópia/ml-es vírusterheléssel rendelkeztek.

d Azok a vizsgálati alanyok tartoznak ide, akik az 1. naptól az ablakperiódus végéig bármikor abbahagyták a vizsgálatot nemkívánatos esemény kialakulása vagy elhalálozás miatt, ha emiatt nem volt a kezelésre vonatkozóan virológiai adat a megadott ablakperiódusban.

e Azok a vizsgálati alanyok tartoznak ide, akik nemkívánatos esemény kialakulásán, elhalálozáson vagy a hatásosság hiányán, illetve megszűnésén kívül egyéb ok miatt léptek ki a vizsgálatból, például visszavonták bekegyezésüket, nem jelentek meg az utánkövetésen stb.

A Stribild az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxilal, illetve az atazanavir/ritonavir + emtricitabin/tenofovir-dizoproxilal történő összehasonlítás alapján megfelelt az 50 kópia/ml alatti HIV-1 RNS-szint elérésére vonatkozó non-inferioritási kritériumoknak.

A GS-US-236-0102 vizsgálatban a 48. hétre a CD4+ sejt számban a kiindulási értékhez képest bekövetkezett átlagos emelkedés a Stribild-del kezelt betegek esetében 239 sejt/mm³, az EFV/FTC/tenofovir-dizoproxil-kezelésben részesülő betegek esetében pedig 206 sejt/mm³ volt. A 144. hétre a CD4+ sejt számban a kiindulási értékhez képest bekövetkezett átlagos emelkedés a Stribild-del kezelt betegek esetében 321 sejt/mm³, az EFV/FTC/tenofovir-dizoproxil-kezelésben részesülő betegek esetében pedig 300 sejt/mm³ volt. A GS-US-236-0103 vizsgálatban a 48. hétre a CD4+ sejt számban a kiindulási értékhez képest bekövetkezett átlagos emelkedés a Stribild-del kezelt betegek esetében 207 sejt/mm³, az ATV/r+FTC/tenofovir-dizoproxil-kezelésben részesülő betegek esetében pedig 211 sejt/mm³ volt. A 144. hétre a CD4+ sejt számban a kiindulási értékhez képest

bekövetkezett átlagos emelkedés a Stribild-del kezelt betegek esetében 280 sejt/mm^3 , az ATV/r+FTC/tenofovir-dizoproxil-kezelésben részesülő betegek esetében pedig 293 sejt/mm^3 volt.

Virológiailag szuppresszált, HIV-1 fertőzésben szenvedő betegek

A GS-US-236-0115 és GS-US-236-0121 vizsgálatban olyan betegek vehettek részt, akik az első vagy második antiretrovirális terápiájukban részesülnek, korábban nem fordult elő náluk a virológiai válasz hiánya, aktuálisan, illetve korábban nem állhatott fenn a Stribild antiretrovirális összetevőivel szembeni rezisztencia, és a PI+RTV-vel vagy NNRTI -vel kombinációban adott FTC/tenofovir-dizoproxil mellett szuppressziót (HIV-1 RNS <50 kópia/ml) mutattak a szűrést megelőző legalább hat hónapon át. A betegeket 2:1 arányban randomizálták Stribild-re történő váltásra, vagy a kiindulási antiretrovirális terápia további 48 héten át történő alkalmazására (*stay on baseline regimen*, SBR). A GS-US-236-0115 vizsgálatban a sikeres virológiai válaszarányok a következők voltak: Stribild 93,8% (290 beteg közül 272); SBR 87,1% (139 beteg közül 121). A 48. hétre a CD4+ sejtszámban a kiindulási értékhez képest bekövetkezett átlagos emelkedés a Stribild-del kezelt betegeknél 40 sejt/mm^3 , a PI+RTV+FTC/tenofovir-dizoproxil-kezelésben részesülő betegeknél pedig 32 sejt/mm^3 volt. A GS-US-236-0121 vizsgálatban a sikeres virológiai válaszarányok a következők voltak: Stribild 93,4% (290 beteg közül 271) és SBR 88,1% (143 beteg közül 126). A 48. hétre a CD4+ sejtszámban a kiindulási értékhez képest bekövetkezett átlagos emelkedés a Stribild-del kezelt betegeknél 56 sejt/mm^3 , az NNRTI+FTC/tenofovir-dizoproxil-kezelésben részesülő betegeknél pedig 58 sejt/mm^3 volt.

A GS-US-236-0123 vizsgálatban olyan betegek vehettek részt, akik első antiretrovirális terápiaként korábban csak RAL-t kaptak FTC/tenofovir-dizoproxil-kezeléssel kombinációban legalább hat hónapon keresztül. A betegeknél a vizsgálatba való belépést megelőzően legalább hat hónapon át stabil szuppresszióknak kellett fennállnia, valamint aktuálisan, illetve korábban nem állhatott fenn a Stribild antiretrovirális összetevőivel szembeni rezisztencia, és a HIV-1 RNS kópiaszámnak <50 kópia/ml-nek kellett lennie a szűréskor. Mind a 48 betegnél, akik legalább egy adag Stribild-et kaptak, fennmaradt a szuppresszió (HIV-1 RNS <50 kópia/ml) a 48. hétig. A 48. hétre a CD4+ sejtszámban a kiindulási értékhez képest bekövetkezett átlagos emelkedés 23 sejt/mm^3 volt.

Gyermekek és serdülők

Stribild-del végzett vizsgálatok

A Stribild HIV-1 fertőzött, korábban kezelésben nem részesült, a 12. életévet betöltött, de 18 évesnél fiatalabb serdülőkorú betegek esetében mutatott hatásosságát és biztonságosságát a GS-US-236-0112 elnevezésű, egycsoportos, nyílt elrendezésű vizsgálat ($n = 50$) 48 hetet felölelő adatainak elemzése alapján állapították meg. Az átlagéletkor 15 év volt (tartomány: 12–17 év), a résztvevők 70%-a fiú; 68%-a afroamerikai, 28%-a pedig ázsiai volt. Kiinduláskor az átlagos plazma-HIV-1 RNS-szint $4,60 \log_{10}$ kópia/ml, az átlagos CD 4+ sejtszám $399 \text{ sejt} / \text{mm}^3$ (tartomány: 133- 734), az átlagos CD4+% pedig 20,9% (tartomány: 4,5%–41,1%) volt. A betegek húsz százaléka rendelkezett $> 100\,000$ kópia/ml-es kiindulási plazma-HIV-1 RNS-szinttel.

A 48. héten az 50, Stribild-del kezelt serdülőkorú betegből 44 fő (88 %) ért el < 50 kópia / ml-es HIV-1 RNS-szintet és 4 fő ért el ≥ 50 kópia/ml-es HIV-1 RNS-szintet; 1 beteg abbahagyta a vizsgálati készítmény alkalmazását, és 1 fő esetében nincs virológiai adat a 48. héten. A HIV-1 RNS átlagos csökkenése $-3,16 \log_{10}$ kópia / ml, a CD 4 + sejtszám átlagos emelkedése pedig $229 \text{ sejt} / \text{mm}^3$ volt. A 48. hétig nem jelentkezett hirtelen kialakuló rezisztencia a Stribild-del szemben.

Emtricitabinnal végzett vizsgálatok

A csecsemők és a 4 hónaposnál idősebb gyermekek esetében az emtricitabint szedő betegek többsége a 48. hétre elérte vagy fenntartotta a plazma-HIV-1 RNS-szint teljes szuppresszióját (89% ≤ 400 kópia / ml-es, 77% pedig ≤ 50 kópia / ml-es értéket ért el).

Tenofovir-dizoproxillal végzett vizsgálatok

A GS-US-104-0321 vizsgálatban 87, HIV-1 fertőzött, korábban már kezelt, a 12. életévüket betöltött, de 18 évesnél fiatalabb beteget kezeltek valamilyen optimalizált háttérterápiával (OBR) kombinált tenofovir-dizoproxillal ($n = 45$) vagy placebóval ($n = 42$) 48 hétig. A vizsgálat korlátai miatt a

tenofovir-dizoproxil placebóval szembeni előnyét nem sikerült megállapítani a 24. heti plazma-HIV-1 RNS-szintek alapján.

A tenofovir-dizoproxilal vagy placebóval kezelt betegeknél a kiinduláskor a lumbalis gerincre vonatkozó átlagos BMD Z-pontszám -1,004, illetve -0,809; a teljes testre számított átlagos BMD Z-pontszám pedig -0,866, illetve -0,584 volt. A 48. hétre (a kettős vak időszak vége) bekövetkezett átlagos változás a tenofovir-dizoproxilt és a placebót kapó csoport lumbalis gerincre vonatkozó BMD Z-pontszámában -0,215, illetve -0,165; a teljes testre számított BMD Z-pontszámában pedig -0,254, illetve -0,179 volt. A BMD növekedésének átlagos aránya a tenofovir-dizoproxilt kapó csoportban alacsonyabb volt, mint a placebót kapó csoportban. A 48. héten a tenofovir-dizoproxilal kezelt csoportban hat, a placebóval kezelt csoportban pedig egy serdülőkorú betegnél figyeltek meg jelentős csökkenést (a meghatározás szerint > 4 %-os csökkenés) a lumbalis gerincre vonatkozó BMD-értékben. A lumbalis gerincre vonatkozó BMD Z-pontszám -0,341-del, a teljes testre számított BMD Z-pontszám pedig -0,458-del csökkent annál a 28 betegnél, akik 96 hétig kaptak tenofovir-dizoproxil-kezelést.

A GS-US-104-0352 vizsgálatban 97, korábban már kezelt, a 2. életévet betöltött, de 12 évesnél fiatalabb, sztavudint vagy zidovudint tartalmazó terápia mellett stabil virológiai szuppressziót fenntartó beteget két csoportba randomizáltak: az egyik csoport a sztavudint vagy a zidovudint tenofovir-dizoproxilal helyettesítette (n = 48), a másik csoport pedig folytatta az eredeti kezelést 48 hétig (n = 49). A 48. héten a tenofovir-dizoproxilt kapó kezelési csoport betegeinek 83%-a és a sztavudint vagy zidovudint kapó kezelési csoport betegeinek 92%-a rendelkezett < 400 kópia/ml-es HIV-1 RNS-koncentrációval. A 48. héten < 400 kópia / ml-es értéket fenntartó betegek aránya közötti különbséget legfőképpen a tenofovir-dizoproxilal kezelési csoportban előforduló megszakítások magasabb száma befolyásolta. A hiányzó adatok kizárása után a tenofovir-dizoproxilt kapó kezelési csoport betegeinek 91%-a és a sztavudint vagy zidovudint kapó kezelési csoport betegeinek 94%-a rendelkezett < 400 kópia / ml-es HIV-1 RNS-koncentrációval a 48. héten.

Gyermekek- és serdülőkorú betegeknél a BMD csökkenését jelentették. A tenofovir-dizoproxilal, vagy sztavudinnal vagy zidovudinnal kezelt betegeknél a kiinduláskor a lumbalis gerincre vonatkozó átlagos BMD Z-pontszám -1,034, illetve -0,498; a teljes testre számított átlagos BMD Z-pontszám pedig -0,471, illetve -0,386 volt. A 48. hétre (a randomizált időszak vége) bekövetkezett átlagos változás a tenofovir-dizoproxilt és a sztavudint vagy zidovudint kapó csoport lumbalis gerincre vonatkozó BMD Z-pontszámában rendre 0,032, illetve 0,087; a teljes testre számított BMD Z-pontszámában pedig -0,184, illetve -0,027 volt. A lumbalis gerinc csontállomány-növekedésének átlagos aránya a 48. héten vizsgálva a tenofovir-dizoproxilt kapó kezelési csoport és a sztavudint vagy zidovudint kapó kezelési csoport között hasonló volt. A teljes testre számított csontállomány-növekedés a tenofovir-dizoproxilt kapó kezelési csoportban alacsonyabb volt a sztavudint vagy zidovudint kapó kezelési csoportban megfigyelthez képest. A 48. héten egyetlen tenofovir-dizoproxilal kezelt alanynál észleltek jelentős csökkenést (> 4%) a lumbalis gerincre vonatkozó BMD-értékben, míg a sztavudinnal vagy zidovudinnal kezelt alanyok között nem fordult elő ilyen. A lumbalis gerincre vonatkozó BMD Z-pontszám -0,012-del, a teljes testre számított BMD Z-pontszám pedig -0,338-del csökkent annál a 64 betegnél, akiket 96 hétig kezeltek tenofovir-dizoproxilal. A BMD Z-pontszámokat testmagasságra és testtömegre nem korrigálták.

A GS-US-104-0352 vizsgálatban a 89, tenofovir-dizoproxilt kapott gyermek- és serdülőkorú betegből 8 (9,0%) megszakította a vizsgálati készítmény alkalmazását a vesét érintő nemkívánatos események miatt. Öt betegnél (5,6%) a proximális renális tubulopathiának klinikailag megfelelő laboratóriumi eredményeket kaptak, a betegek közül 4 megszakította a tenofovir-dizoproxil kezelést (a tenofovir-dizoproxil-expozíció medián időtartama 331 hét volt).

A Stribild hatásosságát és biztonságosságát 12 év alatti gyermekekre vonatkozóan nem állapították meg (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

HIV-1-fertőzött vizsgálati alanyoknál a Stribild étkezés közben történő, per os beadása után az elvitegravir esetében az adag beadása után 4 óra, a kobicisztát esetében 3 óra, az emtricitabin esetében 3 óra, a tenofovir esetében pedig a tenofovir–dizoproxil gyors átalakulását követően 2 óra elteltével figyelték meg a csúskoncentrációt a plazmában. HIV-1-fertőzött betegeknél a Stribild ismételt adagjainak alkalmazása után dinamikus egyensúlyi állapotban az átlagos C_{max} , AUC_{tau} , és C_{trough} érték (átlag $\pm$ SD) sorrendben $1,7 \pm 0,39$ $\mu\text{g/ml}$, $23 \pm 7,5$ $\mu\text{g}\times\text{óra/ml}$, illetve $0,45 \pm 0,26$ $\mu\text{g/ml}$ volt az elvitegravir esetében, ami ~ 10 -es inhibitoros hányadost eredményez [a mélyponti koncentráció (C_{trough}) és a vad-típusú HIV-1 vírusra vonatkozó, fehérjekötődéssel korrigált IC_{95} aránya]. A C_{max} , AUC_{tau} , és C_{trough} értékek vonatkozó dinamikus egyensúlyi átlaga (átlag $\pm$ SD) a kobicisztát esetében sorrendben $1,1 \pm 0,40$ $\mu\text{g/ml}$, $8,3 \pm 3,8$ $\mu\text{g}\times\text{óra/ml}$, illetve $0,05 \pm 0,13$ $\mu\text{g/ml}$ volt, az emtricitabin esetében $1,9 \pm 0,5$ $\mu\text{g/ml}$, $13 \pm 4,5$ $\mu\text{g}\times\text{óra/ml}$, illetve $0,14 \pm 0,25$ $\mu\text{g/ml}$ volt, a tenofovir esetében pedig $0,45 \pm 0,16$ $\mu\text{g/ml}$, $4,4 \pm 2,2$ $\mu\text{g}\times\text{óra/ml}$, illetve $0,1 \pm 0,08$ $\mu\text{g/ml}$ volt.

Az éhgyomri állapothoz képest a Stribild könnyű étellel (~ 373 kcal, 20% zsír), illetve magas zsírtartalmú étellel (~ 800 kcal, 50% zsír) való bevétele nagyobb elvitegravir és tenofovir expozíciót eredményezett. Az elvitegravir esetében a C_{max} 22%-kal, az AUC pedig 36%-kal emelkedett könnyű étel, valamint 56%-kal, illetve 91%-kal magas zsírtartalmú étel fogyasztásakor. A tenofovir esetében könnyű étel fogyasztásakor a C_{max} 20%-kal, az AUC 25%-kal emelkedett, magas zsírtartalmú étel fogyasztásakor a C_{max} változatlan maradt, az AUC pedig 25%-kal emelkedett. A kobicisztát expozíciót könnyű étel fogyasztása nem befolyásolta, és bár magas zsírtartalmú étel fogyasztásakor a C_{max} - és AUC-értékekben enyhe, a C_{max} esetében 24%-os, az AUC esetében pedig 18%-os csökkenés következett be, az elvitegravirra kifejtett farmakológiai hatásfokozó aktivitásban nem figyeltek meg különbséget. Az emtricitabin expozíciót nem befolyásolta a könnyű, illetve magas zsírtartalmú étel fogyasztása.

Eloszlás

Az elvitegravir 98-99%-ban kötődik humán plazmafehérjékhez, és a kötődés az 1 ng/ml és 1600 ng/ml közötti tartományon belül független a gyógyszer koncentrációjától. A plazmában, illetve a vérben mérhető gyógyszerkoncentráció átlagos aránya 1,37 volt. A kobicisztát 97-98%-ban kötődik humán plazmafehérjékhez, és a plazmában, illetve a vérben mérhető gyógyszerkoncentráció átlagos aránya 2 volt.

Intravénás alkalmazást követően az emtricitabin eloszlási volumene körülbelül 1400 ml/kg, míg a tenofoviré 800 ml/kg volt. Az emtricitabin vagy a tenofovir–dizoproxil orális alkalmazását követően az emtricitabin és tenofovir nagymértékben eloszlik a szervezetben. *In vitro* körülmények között az emtricitabin kötődése az emberi plazmafehérjékhez 4% alatt van és a 0,02-200 $\mu\text{g/ml}$ -es intervallumban nem függ a koncentrációtól. A plazma csúskoncentráció elérésekor a plazmában, illetve a vérben mérhető gyógyszerkoncentráció átlagos aránya $\sim 1,0$ volt, míg az ondóban, illetve a plazmában mérhető gyógyszerkoncentráció átlagos aránya $\sim 4,0$ volt. *In vitro* körülmények között a tenofovir kötődése a plazma- vagy szérumfehérjékhez a tenofovirkoncentráció 0,01-25 $\mu\text{g/ml}$ -es tartományában kevesebb, mint 0,7%, illetve 7,2%.

Biotranszformáció

Az elvitegravir a CYP3A enzim által (fő útvonal) oxidatív metabolizáción esik át, majd az UGT1A1/3 enzim glükuronidálja (mellék útvonal). Felerősített hatású [^{14}C]elvitegravir orális alkalmazását követően az elvitegravir volt az uralkodó forma a plazmában, amely a keringő radioaktivitás 94%-át tette ki. Az aromás és alifás hidroxiláción, illetve a glükuronidáción átesett metabolitok nagyon kis koncentrációban vannak jelen, számottevően alacsonyabb HIV-ellenes aktivitást mutatnak, továbbá nem járulnak hozzá az elvitegravir összességében mutatott antivirális aktivitásához.

A kobicisztát a CYP3A- és/vagy a CYP2D6-mediált oxidáció útján metabolizálódik, és nem esik át glükuronidáción. [¹⁴C]kobicisztát orális alkalmazását követően a plazmában keringő radioaktivitás 99%-át a változatlan formában lévő kobicisztát tette ki.

In vitro vizsgálatok arra utalnak, hogy az emtricitabin nem gátolja a humán CYP450 enzimeket. [¹⁴C]emtricitabin alkalmazását követően a teljes emtricitabin dózis kimutatható volt a vizeletből (~86%) és a székletből (~14%). A dózis 13%-át három feltételezett metabolit formájában mutatták ki a vizeletből. Az emtricitabin biotranszformációja során a tiol csoport oxidálódik és 3'-szulfoxid diasztereomerekké alakul (a dózis ~9%-a), illetve glükuronsavval konjugálva 2'-O-glükuronid keletkezik (a dózis ~4%-a). Egyéb metabolitot nem azonosítottak.

In vitro vizsgálatok kimutatták, hogy sem a tenofovir-dizoproxil, sem a tenofovir nem szubsztrátja a CYP450 enzimeknek. Ezenkívül a tenofovir az *in vivo* megfigyelteknél jelentősen magasabb koncentrációkban (hozzávetőleg 300-szoros) sem gátolja a gyógyszer biotranszformációjában szerepet játszó legfontosabb humán CYP450 izoformák (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1 vagy CYP1A1/2) bármelyike által mediált *in vitro* gyógyszeranyagcserét. A tenofovir-dizoproxil nem gyakorolt hatást egyik CYP450 izoformára sem, a CYP1A1/2-t kivéve, ahol csekély (6%-os), de statisztikailag szignifikáns csökkenést figyeltek meg egy CYP1A1/2 szubsztrát metabolizmusában.

Elimináció

Orális alkalmazás esetén a [¹⁴C]elvitegravir/ritonavir dózis 94,8%-a volt kimutatható a székletből, ami megfelel az elvitegravir hepatobiliaris eliminációjának; az alkalmazott dózis 6,7%-a volt kimutatható a vizeletből. A Stribild alkalmazása után az elvitegravir plazmában mérhető medián terminális féléletideje körülbelül 12,9 óra.

Orális alkalmazás esetén [¹⁴C]kobicisztát dózis 86%-a a székletből, és 8,2%-a a vizeletből volt kimutatható. A Stribild alkalmazása után a kobicisztát plazmában mérhető medián terminális féléletideje körülbelül 3,5 óra, és az ezzel járó kobicisztát expozíció az elvitegravir számára olyan mélyponti koncentrációt (C_{trough}) biztosítanak, amely meghaladja a vad-típusú HIV-1 vírusra vonatkozó, fehérjekötődéssel korrigált IC_{95} -értéknek körülbelül a 10-szeresét.

Az emtricitabin elsősorban a vese útján távozik a szervezetből. A vizeletben (körülbelül 86%), valamint a székletben (körülbelül 14%) a teljes dózis kimutatható. A vizeletben az emtricitabin dózis 13%-át három metabolit formájában nyerték vissza. Az emtricitabin szisztémás clearance-e átlagban 307 ml/min volt. Orális alkalmazás esetén az emtricitabin eliminációs féléletideje körülbelül 10 óra.

A tenofovir elsősorban a vese útján távozik a szervezetből, filtráció és aktív tubuláris transzporter rendszer (humán szerves anion transzporter (*human organic anion transporter* [hOAT1]) révén; intravénás alkalmazást követően a dózis körülbelül 70-80%-a változatlan formában a vizelettel távozik. A tenofovir látszólagos clearance átlagosan 307 ml/min volt. A renális clearance-et körülbelül 210 ml/min-re becsülték, ami több mint a glomeruláris filtrációs ráta. Ez arra utal, hogy az aktív tubuláris szekréció jelentős szerepet játszik a tenofovir kiürítésében. Orális alkalmazás esetén a tenofovir eliminációs féléletideje körülbelül 12-18 óra.

Idősek

Az elvitegravir, kobicisztát, emtricitabin és tenofovir farmakokinetikáját nem vizsgálták idős (65 évesnél idősebb) betegek esetében.

Nem

A kobicisztáttal felerősített hatású elvitegravir, az emtricitabin és a tenofovir-dizoproxil esetében nem mutattak ki klinikailag releváns farmakokinetikai különbségeket a nemek tekintetében.

Etnikai csoport

A kobicisztáttal felerősített hatású elvitegravir, az emtricitabin és a tenofovir-dizoproxil esetében nem mutattak ki klinikailag releváns farmakokinetikai különbségeket az etnikai hovatartozás tekintetében.

Gyermekek és serdülők

A GS-US-236-0112 vizsgálatban Stribild-del kezelt, a 12. életévüket betöltött, de 18 évesnél fiatalabb serdülőkorú betegek esetében az elvitegravir- és a tenofovir-expozíció 30 %, illetve 37%-kal emelkedett a korábbi felnőtt kontrollokhoz képest. A tenofovir-expozíció a tenofovir-dizoproxil tartalmazó, felerősített hatású proteáz-inhibitoros terápiánál megfigyelt tartományba esett. A 12. életévüket betöltött, de 18 évesnél fiatalabb serdülőkorú betegek kobicisztát- és emtricitabin-expozíciója hasonló volt a felnőtteknél elért expozícióhoz.

Az elvitegravir, illetve a kobicisztát farmakokinetikáját nem vizsgálták teljes körűen 12 évesnél fiatalabb gyermekek esetében.

Vesekárosodás

A felerősített hatású elvitegravir farmakokinetikájának vizsgálatát HIV-1-gyel nem fertőzött, súlyos vesekárosodásban (30 ml/min-nél alacsonyabb kreatinin-clearance) szenvedő vizsgálati alanyok esetében végezték. A súlyos vesekárosodásban szenvedő, valamint az egészséges vizsgálati alanyok között nem figyeltek meg klinikailag releváns különbséget az elvitegravir, illetve a kobicisztát farmakokinetikájában. Vesekárosodásban szenvedő betegek esetében nincs szükség az elvitegravir vagy a kobicisztát dózisának módosítására. Az emtricitabin és a tenofovir farmakokinetikája vesekárosodásban szenvedő betegek esetében megváltozik. Azon vizsgálati alanyok esetében, akiknek a kreatinin-clearance-e 50 ml/min-nél alacsonyabb, illetve a dialízisre szoruló végstádiumú vesebetegségben szenvedő vizsgálati alanyok esetében az emtricitabin és a tenofovir C_{max} -és AUC-értéke megemelkedett (lásd 4.4 pont).

Májkárosodás

Az elvitegravirt és a kobicisztátot egyaránt elsősorban a máj metabolizálja és választja ki. A kobicisztáttal felerősített hatású elvitegravir farmakokinetikájának vizsgálatát HIV-1-gyel nem fertőzött, közepes fokú májkárosodásban szenvedő vizsgálati alanyok esetében végezték. A közepes fokú vesekárosodásban szenvedő, valamint az egészséges vizsgálati alanyok között nem figyeltek meg klinikailag releváns különbséget az elvitegravir, illetve a kobicisztát farmakokinetikájában. Enyhe vagy közepes fokú májkárosodásban szenvedő betegek esetében nincs szükség az elvitegravir vagy a kobicisztát dózisának módosítására. A súlyos májkárosodásnak az elvitegravir, illetve a kobicisztát farmakokinetikájára gyakorolt hatását nem vizsgálták. Májkárosodásban szenvedő egyének esetében az emtricitabin farmakokinetikáját nem vizsgálták, de mivel az emtricitabint a májenzimek nem metabolizálják jelentős mértékben, így a májkárosodásnak hatása valószínűleg korlátozott. Májkárosodásban szenvedő betegek esetében nem figyeltek meg klinikailag jelentős változásokat a tenofovir farmakokinetikájában. Ezért májkárosodásban szenvedő betegek esetében nincs szükség a tenofovir-dizoproxil dózisának módosítására.

Egyidejű hepatitis B és/vagy hepatitis C fertőzés

Az emtricitabin és a tenofovir-dizoproxil farmakokinetikáját nem vizsgálták teljes körűen egyidejű hepatitis B és/vagy C fertőzésben szenvedő betegek esetében. A populációs farmakokinetikai elemzésből származó korlátozott mennyiségű adat (n = 24) azt mutatta, hogy a hepatitis B és/vagy C vírussal való fertőzésnek nem volt klinikailag jelentős hatása a felerősített hatású elvitegravir-expozícióra.

Terhesség és posztpartum

Egy prospektív vizsgálat (IMPAACT P1026s) eredményei azt mutatták, hogy a terhesség során folytatott, kobicisztátot és elvitegravirt tartalmazó kezelések alacsonyabb elvitegravir és kobicisztát expozíciót eredményeznek (5. táblázat).

5. táblázat: Farmakokinetikai paraméterek változásai a párosított posztpartum adatokhoz képest az elvitegravirral és kobicisztáttal lefolytatott IMPAACT P1026s vizsgálat eredményei alapján, ahol nők kobicisztátot és elvitegravirt tartalmazó kezelést kaptak a terhesség második és harmadik trimeszterében

Összehasonlítás a párosított adatokkal, n	Az elvitegravir farmakokinetikai paraméterek medián %-os változása ^a			A kobicisztát farmakokinetikai paraméterek medián %-os változása ^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 = második trimeszter; 3T = harmadik trimeszter; PP = posztpartum

a párosított összehasonlítások

b P<0,10 posztpartummal összehasonlítva

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Az elvitegravir egy *in vitro* bakteriális mutagenitási vizsgálat (Ames-teszt) során negatívnak bizonyult, valamint 2000 mg/ttkg-os adagig egy *in vivo* patkány mikronukleusz vizsgálat során is negatív eredményt adott. Egy *in vitro* kromoszómaaberrációs vizsgálat során az elvitegravir metabolikus aktivációval negatívnak bizonyult; aktiváció nélkül azonban bizonytalan reakciót figyeltek meg.

A hagyományos genotoxicitási vizsgálatok során a kobicisztát nem volt mutagén vagy klasztogén hatású. Nyulakkal végzett *ex vivo* és kutyákkal végzett *in vivo* vizsgálatok arra utalnak, hogy a kobicisztát kis mértékben képes megnyújtani a QT-intervallumot, illetve a PR-intervallum enyhe megnyúlását okozhatja, valamint az ajánlott 150 mg-os napi dózis mellett létrejövő humán expozíció legalább 11-szeresét meghaladó koncentrációk mellett csökkentheti a balkamrafunkciót. Egy 35, egészséges egyénnel végzett humán klinikai vizsgálatban a vizsgálat kezdetén, valamint a naponta egyszer 150 mg kobicisztát legalább 15 napig tartó alkalmazását követően készített echokardiogramok nem mutattak klinikailag jelentős változást a balkamrafunkcióban.

A patkányokon és nyulakon kobicisztáttal végzett reprodukív toxicitási vizsgálatok nem mutattak a párosodásra, termékenységre, a vemhességre vagy a főtális paraméterekre gyakorolt hatást. Napi 125 mg/ttkg-os dózis mellett azonban a beágyazódást követő vetélés gyakoriságának fokozódását és alacsonyabb magzati testtömeget figyeltek meg patkányok esetében, amely az anyai testtömeg jelentős csökkenésével társult.

Az elvitegravirral és kobicisztáttal végzett hosszú távú orális karcinogenitási vizsgálatok egerek és patkányok esetében nem mutattak semmilyen karcinogén hatást.

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási, reprodukcióra és fejlődésre kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy az emtricitabin alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, genotoxicitási, karcinogenitási, reprodukcióra és fejlődésre kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a tenofovir-dizoproxil alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható. Patkányokkal, kutyákkal és majmokkal végzett ismételt dózistoxicitási vizsgálatok során, amelyeket humán klinikai expozíciós szintekhez hasonló vagy azt meghaladó expozíciós szintekkel végeztek, és amelyek klinikai jelentőséggel bírhatnak, vese- és csontelváltozásokat, valamint csökkent szérum foszfátkoncentrációt észleltek. A csontokra kifejtett toxikus hatás osteomalacia (majmoknál) és csökkent csontsűrűség (patkányoknál és kutyáknál) formájában jelentkezett. Patkányokon és nyulakon

végzett reprodukciós toxicitási vizsgálatok nem mutattak semmilyen hatást a párzási, fertilitási, terhességi vagy magzati paraméterekre. Azonban, perinatális és posztnatális toxicitási vizsgálatokban, az anyára nézve toxikus dózisok mellett, a tenofovir-dizoproxil csökkentette az állatkölykök életképességi indexét és születési súlyát.

Az elvitegravir, kobicisztát és tenofovir-dizoproxil hatóanyagok a környezetben tartósan megmaradnak.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

Kroszkarmellóz-nátrium (E468)
Hidroxipropil-cellulóz (E463)
Laktóz (monohidrát formájában)
Magnézium-sztearát (E572)
Mikrokristályos cellulóz (E460)
Szilícium-dioxid (E551)
Nátrium-lauril-szulfát

Filmbevonat

Indigókármin alumínium lakk (E132)
Makrogol 3350 (E1521)
Poli(vinil-alkohol) (részlegesen hidrolizált) (E1203)
Talkum (E553B)
Titán-dioxid (E171)
Sárga vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó. A tartályt tartsa jól lezárva.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Nagy sűrűségű polietilén (HDPE) műanyagból készült, polipropilén gyermekbiztos zárással ellátott, 30 db filmtablettát tartalmazó tartály, amely nedvességmegkötő szilikagél betétet tartalmaz.

Az alábbi kiszerelések kaphatók: 1 db, 30 filmtablettát tartalmazó tartály külső dobozban és 90 filmtablettát tartalmazó (3 db, 30 filmtablettát tartalmazó tartály) külső dobozban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2013. május 24.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2018. április 19.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

{ÉÉÉÉ/HH}

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN
FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TARTÁLY ÉS DOBOZ CÍMKESZÖVEGE

1. A GYÓGYSZER NEVE

Stribild 150 mg/150 mg/200 mg/245 mg filmtabletta
elvitegravir/kobicisztát/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

150 mg elvitegravir, 150 mg kobicisztát, 200 mg emtricitabin és 245 mg tenofovir-dizoproxil (ami 300 mg tenofovir-dizoproxil-fumarátnak vagy 136 mg tenofovinnak felel meg) filmtablettaként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz, további információért olvassa el a betegájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 filmtabletta.

30 tabletta.

90 filmtabletta (3 db 30 filmtablettát tartalmazó tartály).

90 tabletta (3 db 30 tablettát tartalmazó tartály).

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó. A tartályt tartsa jól lezárva.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/13/830/001 30 db filmtabletta
EU/1/13/830/002 90 filmtabletta (3 db 30 filmtablettát tartalmazó tartály)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Stribild [csak a külső csomagoláson]

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva. [csak a külső csomagoláson]

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC {szám}
SN {szám}
NN {szám}
[csak a külső csomagoláson]

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Stribild 150 mg/150 mg/200 mg/245 mg filmdoboz elvitegravir/kobicisztát/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Stribild 150 mg/150 mg/200 mg/245 mg filmdoboz (a továbbiakban: Stribild) és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Stribild szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Stribild-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Stribild-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Stribild és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Stribild négy hatóanyagot tartalmaz:

- **elvitegravirt**, egy antiretrovirális gyógyszert, amely integráz inhibitorként ismert,
- **kobicisztátot**, az elvitegravir hatásait fokozó szert (*farmakokinetikai hatásfokozó*),
- **emtricitabint**, egy antiretrovirális gyógyszert, amely nukleozid reverz transzkriptáz gátlóként ismert (NRTI),
- **tenofovir-dizoproxilt**, egy antiretrovirális gyógyszert, amely nukleotid reverz transzkriptáz gátlóként ismert (NtRTI).

A Stribild a humán immundeficiencia vírus (HIV) fertőzés kezelésére szolgáló, egyféle tabletta szedését igénylő terápia felnőttek részére.

A Stribild-et olyan HIV-1 fertőzött, a 12. életévüket betöltött, de 18 évesnél fiatalabb, legalább 35 kg testtömegű serdülőkorú betegeknél is alkalmazzák, akiknél a korábban szedett HIV-ellenes gyógyszerek mellékhatásokat okoztak.

A Stribild csökkenti a szervezetében levő HIV mennyiségét. Ez javítja az immunrendszerét és csökkenti a HIV-fertőzéshez kapcsolódó betegségek kifejlődésének kockázatát.

2. Tudnivalók a Stribild szedése előtt

Ne szedje a Stribild-et

- **Ha allergiás az elvitegravirra, kobicisztátra, emtricitabinra, tenofovirra, tenofovir-dizoproxilra** vagy a gyógyszer (ezen betegtájékoztató 6. pontjában felsorolt) egyéb összetevőjére.

- Ha a veseműködéssel kapcsolatos problémák miatt kezelőorvosa tanácsára abbahagyta a **tenofovir-dizoproxil** tartalmazó, bármilyen más gyógyszerrel végzett kezelést.
- **Ha a következő gyógyszerek valamelyikét szedi:**
 - **alfuzozin** (magnagyobbodott prosztatára kezelésére szolgál),
 - **amiodaron, kinidin** (szabálytalan szívverés kezelésére szolgál)
 - **dabigatrán** (vérrögződés megelőzésére és kezelésére szolgál),
 - **karbamazepin, fenobarbitál, fenitoin** (görcsrohamok megelőzésére szolgál)
 - **rifampicin** (tuberkulózis és egyéb fertőzések megelőzésére, illetve kezelésére szolgál),
 - **dihidro-ergotamin, ergotamin, ergometrin** (migrénes fejfájás kezelésére szolgál),
 - **ciszaprid** (bizonyos gyomorproblémák enyhítésére szolgál),
 - **közönséges orbáncfű** (a *Hypericum perforatum* nevű gyógynövény, melyet depresszió és szorongás kezelésére alkalmaznak) vagy ezt tartalmazó készítmények,
 - **lovasztatin, szimvasztatin** (a vér koleszterinszintjének csökkentésére szolgál),
 - **pimozid, lurazidon** (kóros gondolatok és érzések kezelésére szolgál),
 - **szildenafil** (tüdőartériás magas vérnyomás – nehézlégzéssel járó tüdőbetegség – kezelésére szolgál),
 - szájon át alkalmazott **midazolám, triazolám** (az elalvásba és/vagy a szorongás csökkentésében segít).

→ Ha ezek bármelyike vonatkozik Önre, ne szedje a Stribild-et és azonnal beszéljen kezelőorvosával.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Stribild szedése alatt kezelőorvosa felügyelete alatt kell maradnia.

Ez a gyógyszer nem alkalmas a HIV fertőzés meggyógyítására. A Stribild szedésekor is jelentkezhetnek fertőzések, vagy bármely más olyan betegség, ami a HIV fertőzéssel járhat.

A Stribild szedése előtt beszéljen kezelőorvosával:

- **Ha veseproblémái vannak** vagy korábban veseproblémái voltak, illetve ha vizsgálatok veserendellenességre utaltak. Kezelőorvosa gondosan mérlegelni fogja, hogy részesülhet-e Ön Stribild-kezelésben vagy sem.

A Stribild hatással lehet a veseműködésére. Mielőtt a kezelést elkezdené, kezelőorvosa vérvizsgálatokat fog kérni veseműködésének ellenőrzése céljából. Kezelőorvosa a kezelés során vérvizsgálatot fog végeztetni veseműködésének ellenőrzése céljából, és a tabletták ritkább szedését javasolhatja.

A Stribild-et általában nem szedik olyan gyógyszerekkel együtt, amelyek a vesét károsíthatják (lásd Egyéb gyógyszerek és a Stribild című részt). Ha ez elkerülhetetlen, kezelőorvosa gyakrabban meg fogja vizsgálni az Ön veseműködését.

- **Ha csonttritkulásban (osteoporózis) szenved,** kórtörténetében csonttörés szerepel vagy csontrendszeri problémái vannak.

A csontrendszeri problémák (amelyek tartós vagy romló csontfájdalomként jelentkeznek, és néha csonttörést okoznak) a vesecsatornácska-sejtek károsodásának következtében is előfordulhatnak (lásd 4. pont, *Lehetséges mellékhatások*). Tájékoztassa kezelőorvosát, ha Önnél csontfájdalom lép fel vagy csonttörést szenved.

A tenofovir-dizoproxil a csonttömeg csökkenését is okozhatja.

Összességében a tenofovir-dizoproxilnak a csontok hosszú távú egészségére és a csonttörés jövőbeli kockázatára gyakorolt hatásai felnőtteknél, illetve gyermekeknél és serdülőknél bizonytalanok.

- **Ha korábban májbetegségben, például hepatitiszben szenvedett.** Antiretrovirális szerekkel kezelt májbeteg, például hepatitisz B-vel vagy C-vel fertőzött, betegeknél nagyobb a kockázata a súlyos és potenciálisan halálos szövődményeknek. Ha hepatitisz B fertőzésben szenved, kezelőorvosa körültekintően határozza meg, melyik az Ön számára legjobb kezelési mód.

Ha hepatitisz B fertőzésben szenved, a Stribild szedésének abbahagyása után a májproblémák súlyosbodhatnak. Fontos, hogy ne hagyja abba a Stribild szedését anélkül, hogy tájékoztatná kezelőorvosát: lásd 3. pont, Ne hagyja abba a Stribild szedését.

- **Ha már elmúlt 65 éves.** A Stribild-et nem vizsgálták 65 évesnél idősebb betegeken. Ha Ön már elmúlt 65 éves és felírták Önnek a Stribild-et, akkor állapotát a kezelőorvosa fokozott figyelemmel fogja kísérni.

→ Amennyiben a fentiek bármelyike vonatkozik Önre, a Stribild szedése előtt beszéljen kezelőorvosával.

A Stribild szedése idején

A Stribild szedésének elkezdése után figyeljen az alábbiakra:

- **gyulladásra vagy fertőzésre utaló bármely jel**
- **csontproblémák**

→ Ha ezen tünetek bármelyikét észleli, azonnal értesítse kezelőorvosát.

Gyermekek és serdülők

Ne adja ezt a gyógyszert gyermekeknek 12 éves kor alatt. A Stribild 12 év alatti és 35 kg-nál kisebb testtömegű gyermekeknél való alkalmazását nem vizsgálták.

Egyéb gyógyszerek és a Stribild

Létezik néhány olyan gyógyszer, amelyeket soha nem szabad a Stribild-del együtt szedni.

Ezeket lásd fent, a „Ne szedje a Stribild-et – Ha a következő gyógyszerek valamelyikét szedi” című résznél.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről. A Stribild kölcsönhatásba léphet más gyógyszerekkel. Ennek következtében a Stribild vagy más gyógyszerek mennyisége a vérben megváltozhat. Ez meggátolhatja a gyógyszerek megfelelő működését, vagy súlyosbíthatja a mellékhatásokat. Egyes esetekben szükséges lehet, hogy kezelőorvosa módosítsa az adagot vagy ellenőrizze a vérképét.

Különösen fontos, hogy tájékoztassa kezelőorvosát az alábbi gyógyszerek alkalmazásáról:

- **bármely egyéb, az alábbi hatóanyagokat tartalmazó készítmény:**
 - **tenofovir-dizoproxil**
 - **tenofovir-alafenamid**
 - **lamivudin**
 - **adefovir-dipivoxil**
- **olyan gyógyszerek, melyek vesekárosodást okozhatnak, például:**
 - aminoglikozidok (például sztreptomycin, neomicin és gentamicin), vankomicin (bakteriális fertőzések ellen),
 - foszkarnet, ganciklovir, cidofovir (vírusos fertőzés ellen),
 - amfotericin B, pentamidin (gombás fertőzés ellen),
 - interleukin-2, más néven aldeszleukin (rák kezelésére),

- nem szteroid gyulladásgátló gyógyszerek (NSAID-ok, csont- vagy izomfájdalom enyhítésére).

Szintén fontos, hogy tájékoztassa orvosát, amennyiben a következő gyógyszertípusok valamelyikét szedi:

- **gombaellenes szerek**, például:
 - ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, flukonazol és poszakonazol,
- **vírusellenes szerek**, a hepatitis C fertőzés kezelésére szolgálnak:
 - ledipasvir/szofoszbuvir, szofoszbuvir/velpataszvir vagy szofoszbuvir/velpataszvir/voxilaprevir,
- **antibiotikumok**, bakteriális fertőzések, köztük tuberkulózis kezelésére szolgálnak, és a következő hatóanyagokat tartalmazzák:
 - rifabutin, klaritromicin vagy telitromicin,
- **antidepresszánsok**, depresszió kezelésére alkalmazott gyógyszerek:
 - trazodont vagy eszitaloprámot tartalmazó gyógyszerek,
- **nyugtatók és altatók**, a szorongás kezelésére szolgálnak:
 - buszpiroon, klorazepát, diazepam, esztazolám, flurazepám és zolpidem,
- **immunszuppresszív szerek**, szervátültetés után a szervezet immunválaszának szabályozására alkalmazzák, például:
 - ciklosporin, szilrolimus és takrolimus,
- **kortikoszteroidok**, ideértve:
 - a betametazont, a budezonidot, a flutikazont, a mometazont, a prednizont és a triamcinolont is.

Ezeket a gyógyszereket allergia, asztma, gyulladásos bélbetegségek, a bőr, a szemek, ízületek és izmok gyulladásos állapotai, valamint egyéb gyulladásos betegségek kezelésére alkalmazzák.

Ezeket a gyógyszereket általában szájon át szedik, inhalálják, injekcióban adják be, vagy a bőrön vagy a szemén alkalmazzák. Ha más kezelésre nem lehet áttérni, a készítményt csak akkor használhatja, ha kezelőorvosa értékelte az Ön állapotát és a kezelés alatt folyamatosan figyelemmel kíséri a kortikoszteroidok által okozott mellékhatások esetleges kialakulását.

- **a cukorbetegség kezelésére szolgáló gyógyszerek:**
 - metformin,
- **fogamzásgátló tableta**, a terhesség megelőzésére szolgál
- **merevedési problémákat kezelő gyógyszerek**, melyeket impotencia esetén alkalmaznak, például:
 - szildenafil, tadalafil és vardenafil,
- **szívgyógyszerek**, például:
 - digoxin, dizopiramid, flekainid, lidokain, mexiletin, propafenon, metoprolol, timolol, amlodipin, diltiazem, felodipin, nikardipin, nifedipin és verapamil,
- **a tüdőartériás magasvérnyomás kezelésére szolgáló gyógyszerek:**
 - bozentán,
- **véralvadásgátlók**, amelyek vérrögképződés megelőzésére és kezelésére szolgálnak, például:
 - warfarin, edoxabán, apixabán és rivaroxabán,
- **hőrgőtágítók**, az asztma és egyéb tüdőproblémák kezelésére szolgálnak:
 - szalmeterol,
- **a koleszterinszintet csökkentő gyógyszerek**, például:
 - rozuvasztatin, atorvasztatin, pravasztatin, fluvasztatin és pitavasztatin,
- **a köszvény kezelésére szolgáló gyógyszerek:**
 - kolhicin,
- **trombocitágátlók**, amelyeket a vérrögképződés kockázatának csökkentésére alkalmaznak, például:
 - klopidozgrél,
- **ásványi anyagokat (mint például magnézium, alumínium, kalcium, vas, cink) tartalmazó gyógyszerek vagy szájon át szedhető étrend-kiegészítők**, például:
 - ásványianyag pótló készítmények, vitaminok (beleértve a multivitaminokat), savlekötők (antacidok) és hashajtók,

→ Amennyiben ásványi anyagokat (például magnéziumot, alumíniumot, kalciumot, vasat, cinket) tartalmazó gyógyszereket, szájon át szedhető étrend-kiegészítőket, savlekötőt vagy hashajtót szed, azokat legalább 4 órával a Stribild bevétele előtt vagy után vegye be.

→ Tájékoztassa orvosát, amennyiben ezen gyógyszerek bármelyikét szedi. Ne hagyja abba a kezelést anélkül, hogy kezelőorvosát értesítené.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

- **Azonnal értesítse kezelőorvosát, ha terhes, ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy ha gyermeket szeretne.** A Stribild-et terhes nők nem szedhetik. A terhesség során csökkenhet a gyógyszer mennyisége az Ön vérében, és ez megakadályozhatja a gyógyszer hatékony működését.
- A Stribild szedése alatt **alkalmazzon hatásos fogamzásgátlást.**
- **Ne szoptasson a Stribild-kezelés ideje alatt.** Ezt azért szükséges betartani, mert ennek a gyógyszernek egyes hatóanyagai átjutnak az emberi anyatejbe.
- A szoptatás nem javasolt HIV-fertőzött nőknek, mivel a HIV-fertőzés az anyatejen keresztül átterjedhet a csecsemőre.
- Ha Ön szoptat vagy szoptatni szeretne, **a lehető leghamarabb beszélje ezt meg kezelőorvosával.**

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Stribild szédülést, fáradtságot és álmatlanságot okozhat. Amennyiben a Stribild szedése ilyen hatással van Önre, tilos gépjárművet vezetnie és gépekkel munkát végeznie.

A Stribild laktózt tartalmaz

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

A Stribild nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a Stribild-et?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát, vagy gyógyszerészét.

A készítmény ajánlott adagja felnőttek és a 12. életévüket betöltött, de 18 évnél fiatalabb, legalább 35 kg testtömegű serdülők részére:

- **Napi 1 tablettát szájon át, étkezéskor.** A tablettát nem szabad összerágni, összetörni vagy kettévágni.

Mindig a kezelőorvosa által javasolt adagot vegye be. Így biztosítható gyógyszerének teljes hatékonysága, illetve csökkenthető a kezeléssel szembeni rezisztencia kialakulásának veszélye. Az adagot csak kezelőorvosa utasítására változtassa meg.

Amennyiben ásványi anyagokat (például magnéziumot, alumíniumot, kalciumot, vasat, cinket) **tartalmazó gyógyszereket, szájon át szedhető étrend-kiegészítőket, savlekötőt vagy hashajtót szed,** azokat legalább 4 órával a Stribild bevétele előtt vagy után vegye be.

Ha az előírtnál több Stribild-et vett be

Amennyiben véletlenül a javasolt adagnál nagyobb mennyiségű Stribild-et vett be, akkor fokozott veszélynek van kitéve, hogy mellékhatásokat tapasztal a gyógyszer szedése alatt (lásd 4. pont, Lehetséges mellékhatások).

Azonnal forduljon tanácsért kezelőorvosához, vagy a legközelebbi sürgősségi osztályhoz. Legyen Önnél a gyógyszer tartálya, így könnyen elmagyarázhatja, hogy mit vett be.

Ha elfelejtette bevenni a Stribild-et

Fontos, hogy ne hagyjon ki egyetlen Stribild adagot sem.

Ha mégis kihagy egy adagot:

- **és ezt a Stribild szokásos bevételi időpontjához képest 18 órán belül észreveszi,** a lehető leghamarabb be kell vennie a tablettát. A tablettát mindig étkezés közben vegye be. Majd a szokásos módon vegye be a következő adagot.
- **és ezt a Stribild szokásos bevételi időpontjához képest 18 óra vagy annál több idő múlva veszi észre,** ne vegye be a kihagyott adagot. Várjon, és étkezés közben vegye be a következő adagot a szokásos időben.

Ha a Stribild bevétele után 1 órán belül hány, vegyen be egy másik tablettát étkezés közben.

Ne hagyja abba a Stribild szedését

Ne hagyja abba a Stribild szedését anélkül, hogy megbeszélne ezt kezelőorvosával. A Stribild szedésének abbahagyása súlyosan érintheti a későbbi kezelésekre adott válaszát. A Stribild bármilyen okból történő abbahagyása esetén a Stribild tabletták szedésének folytatása előtt beszéljen kezelőorvosával.

Ha a Stribild tartaléka kifogyóban van, szerezzen be újabb tartalékot kezelőorvosától vagy gyógyszerésztől. Ez nagyon fontos, mivel a vírus mennyisége növekedésnek indulhat, ha a gyógyszer szedését akár rövid időre is abbahagyja. Ezután a betegség kezelése nehezebbé válhat.

Amennyiben HIV-fertőzött és hepatitisz B fertőzése van, különösen fontos, hogy ne szakítsa meg a Stribild-kezelést anélkül, hogy először tájékoztatná kezelőorvosát. A kezelés befejezése után akár hónapokig szükség lehet további vérvizsgálatokra. Néhány, előrehaladott májbetegségben vagy májszűkületben szenvedő beteg esetén nem javasolt a kezelés megszakítása, mert ez a hepatitisz súlyosbodásához vezethet, ami életveszélyes lehet.

→ **Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát** az olyan új vagy szokatlan tünetekről, melyeket a kezelés megszakítása után észlelt, ha ezek a tünetek a hepatitisz B tünetekre emlékeztetnek (például a bőr vagy a szemfehérje sárgasága, sötét, „teaszínű” vizelet, világos színű széklet, több napig vagy hosszabb ideig tartó étvágytalanság, hányinger vagy hányás, illetve gyomortáji fájdalom).

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

A HIV-ellenes kezelés során növekedhet a testtömeg, illetve emelkedhet a vérsírok és a vércukor szintje. Ez részben az egészségi állapot és az életmód rendeződésével, illetve a vérsírok esetében

olykor magukkal a HIV-ellenes gyógyszerekkel függ össze. Kezelőorvosa ellenőrizni fogja ezeket a változásokat.

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. A HIV-fertőzés kezelése során nem mindig lehetséges annak megállapítása, hogy egyes nemkívánatos hatások kialakulásáért a Stribild, az azonos időszakban együtt szedett más gyógyszerek vagy a HIV-fertőzés maga a felelős.

Lehetséges súlyos mellékhatások: azonnal forduljon orvoshoz

- **A tejsavas acidózis** (túlzott mennyiségű tejsav a vérben) egyes HIV-gyógyszerek ritka, de potenciálisan életveszélyes mellékhatása. A tejsavas acidózis gyakrabban fordul elő nőknél – különösen, ha túlsúlyosak, valamint májbetegségben szenvedő személyeknél. A tejsavas acidózis jelei az alábbiak lehetnek:
 - mély, gyors légzés
 - fáradtság vagy álmoság
 - hányinger, hányás
 - gyomorfájdalom

→ **Ha úgy gondolja, hogy tejsavas acidózisa van, azonnal forduljon kezelőorvosához.**

- **Gyulladásra vagy fertőzésre utaló jelek.** Egyes előrehaladott HIV fertőzésben (AIDS-ben) szenvedő betegeknél, akik kórelőzményében opportunist fertőzések (gyenge immunrendszerű személyeknél kialakuló fertőzések) szerepelnek, az előző fertőzésekből származó gyulladás jelei és tünetei a HIV-kezelés elkezdése után hamarosan jelentkezhetnek. Úgy gondolják, hogy ezek a tünetek a szervezet immunválaszának javulása következtében jelentkeznek, ami lehetővé teszi a szervezet számára, hogy felvegye a harcot az előzőleg tünetmentesen már meglevő fertőzésekkel. Miután elkezdni szedni a gyógyszereket a HIV-fertőzés kezelésére, az opportunist fertőzéseken túl autoimmun betegségek (olyan állapot, amelyben az immunrendszer a szervezet egészséges szöveteit támadja meg) is kialakulhatnak. Az autoimmun betegségek több hónappal a kezelés megkezdése után is felléphetnek. Ha bármilyen fertőzőes tünetet, vagy egyéb tünetet, mint például izomgyengeséget, a kézben és a lábban kezdődő gyengeséget, ami felfelé, a törzs felé halad, szívdobogást, remegést vagy hiperaktivitást észlel, kérjük, haladéktalanul értesítse kezelőorvosát, hogy a szükséges kezelést megkaphassa.

→ **Ha gyulladás vagy fertőzés bármilyen tünetét észleli, azonnal forduljon kezelőorvosához.**

Nagyon gyakori mellékhatások

(10 kezelt betegből legalább 1 betegnél fordulhatnak elő)

- hasmenés,
- hányás,
- hányinger,
- gyengeség,
- fejfájás, szédülés,
- kiütés.

Laboratóriumi vizsgálatokkal kimutatható még:

- csökkent foszfáttartalom az Ön vérében,
- a vér emelkedett kreatinkináz-szintje, ami izomfájdalmat és gyengeséget okozhat.

Gyakori mellékhatások

(100 kezelt betegből 1-10 betegnél fordulhatnak elő)

- az étvágy csökkenése,
- alvási nehézségek (álmatlanság), szokatlan álmok,
- fájdalom, gyomorfájás,
- emésztési problémák miatt étkezés után jelentkező diszkomfortérzet (diszpepszia),
- puffadás,
- székrekedés, bélgázképződés (flatulencia),

- kiütések (többek között vörös foltok, vagy gennyes pörsenések, esetenként hólyagos, vagy duzzanattal járó kiütések), amelyek allergiás reakcióra utalhatnak, viszketés, bőrszínváltozások, köztük sötétebb bőrfoltok kialakulása,
- egyéb allergiás reakciók,
- fáradtság
- csonttömegvesztés.

Laboratóriumi vizsgálatokkal kimutatható még:

- alacsony fehérvérsejtszám (ami hajlamosabbá teheti Önt a különböző fertőzésekre),
- emelkedett cukor-, zsírsav-, (triglicerid), bilirubinszint az Ön vérében,
- máj- és hasnyálmirigy-problémák,
- emelkedett kreatininszint az Ön vérében.

Nem gyakori mellékhatások

(100 kezelt betegből legfeljebb 1 betegnél fordulhatnak elő)

- öngyilkossággal kapcsolatos gondolatok és öngyilkossági kísérlet (olyan betegeknél, akiknél korábban már előfordult depresszió vagy elmebetegség), depresszió,
- hátfájás, amit veseprobléma, például veseelégtelenség okoz. Kezelőorvosa vérvizsgálatot is végezhet az Ön veseműködésének ellenőrzése céljából.
- a vesecsatornácskák sejtjeinek károsodása,
- az arc, az ajak, a nyelv és a torok vizenyője,
- hasnyálmirigy-gyulladás (pankreatitisz) okozta hasi fájdalom,
- az izomszövet szétesése, izomfájdalom vagy izomgyengeség.

Laboratóriumi vizsgálatokkal kimutatható még:

- vérszegénység (alacsony vörösvértestszám),
- a vér káliumszintjének csökkenése,
- a vizelet összetételének megváltozása.

Ritka mellékhatások

(1000 kezelt betegből legfeljebb 1 betegnél fordulhatnak elő)

- tejsavas acidózis (lásd a Lehetséges súlyos mellékhatások: azonnal forduljon orvoshoz pontot),
- sárga bőr és szemek, viszketés, a máj gyulladása (*hepatitisz*) okozta hasi fájdalom,
- zsírmáj,
- vesegyulladás (*nefritisz*),
- fokozott vizeletürítés és szomjúság is (*vese eredetű diabétesz inszipidusz*),
- csontlágylás (melyet csontfájdalom kísér, és néha csonttöréshez vezet).

Az izomszövet szétesését, a csontlágylást (melyet csontfájdalom kísér, és néha csonttöréshez vezet), az izomfájdalmat, az izomgyengeséget, valamint a vér kálium- és foszfátszintjének csökkenését a vesecsatornácskák sejtjeinek károsodása okozhatja.

→ Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, tájékoztassa kezelőorvosát.

HIV-kezelés során észlelt egyéb lehetséges mellékhatások

Az alábbi mellékhatások gyakorisága nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

- **Csontproblémák.** Kombinált antiretrovirális gyógyszerekkel (mint a Stribild) kezelt egyes betegeknél egy oszteonekrózisnak nevezett csontbetegség alakulhat ki (a csontszövet elhalása, amit a csont vérellátásának megszűnése okoz). A betegség kialakulásának lehetséges kockázati tényezői az alábbiak: az ilyen típusú gyógyszerek hosszú távú szedése, kortikoszteroidok szedése, alkoholfogyasztás, nagyon legyengült immunrendszer, valamint a túlsúly. Az oszteonekrózis jelei az alábbiak:
 - ízületi merevség

- fájdalom (különösen a csípő, térd és váll területén)
- mozgási nehézségek

Gyermekekre gyakorolt egyéb hatások

- Az emtricitabinnal kezelt gyermekek nagyon gyakran tapasztalták a bőrszín megváltozását, többek között:
 - a bőr foltokban történő besötétedését.
- Gyermekeknél gyakran tapasztalható alacsony vörösvértestszám (anémia / vérszegénység);
 - ez a gyermeknél fáradtságot és légszomjat okozhat.

→ Ha ezen tünetek bármelyikét észleli, forduljon kezelőorvosához.

→ Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az **V. függelékben található elérhetőségeken keresztül**. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Stribild-et tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A tartályon és a dobozon feltüntetett lejárati idő {EXP} után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó. A tartályt tartsa jól lezárva.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszerével. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Stribild?

A készítmény hatóanyagai az elvitegravir, a kobicisztát, az emtricitabin és a tenofovir-dizoproxil. A Stribild filmtabletta 150 mg elvitegravirt, 150 mg kobicisztátot, 200 mg emtricitabint és 245 mg tenofovir-dizoproxilt tartalmaz (ami 300 mg tenofovir-dizoproxil-fumarátnak vagy 136 mg tenofovirnak felel meg).

Egyéb összetevők

Tablettamag:

Kroszkarmellóz-nátrium (E468), hidroxipropil-cellulóz (E463), laktóz-monohidrát, magnézium-sztearát (E572), mikrokristályos cellulóz (E460), szilícium-dioxid (E551), nátrium-lauril-szulfát.

Filmbevonat:

Indigókármin alumínium lakk (E132), makrogol 3350 (E1521), poli(vinil-alkohol) (részlegesen hidrolizált) (E1203), talkum (E553B), titán-dioxid (E171), sárga vas-oxid (E172).

Milyen a Stribild külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Stribild filmtabletta zöld, kapszula alakú tabletták, melynek egyik oldalán „GSI” felirat, a másik oldalán pedig egy négyzet alakú mezőben lévő „1”-es szám szerepel mélynyomással. A Stribild filmtabletta 30 db tablettát tartalmazó tartályban kapható (nedvességmegkötő szilikagél, melyet a tabletták védelme érdekében a tartályban kell tartani). A nedvességmegkötő szilikagél különálló tasakban vagy dobozkában van, lenyelni nem szabad.

Az alábbi kiszerezések kaphatók: 1 db, 30 filmtablettát tartalmazó tartály és 90 filmtablettát tartalmazó (3 db, 30 filmtablettát tartalmazó tartály) külső dobozban. Nem feltétlenül mindegyik kiszérés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írország

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

Gilead Sciences Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 232 121 210

Suomi/Finland

Gilead Sciences Sweden AB
Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: <{ÉÉÉÉ/HH}> <{ÉÉÉÉ. hónap}>

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

IV. MELLÉKLET

TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK ÉS A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY(EK) FELTÉTELEIT ÉRINTŐ MÓDOSÍTÁSOK INDOKLÁSA

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a farmakovigilancia-kockázatértékelési bizottságnak (PRAC) a kobicisztát / elvitegravir / emtricitabin / tenofovir-dizoproxil hatóanyagokra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéssel/jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

Tekintettel a csontsűrűség csökkenésre vonatkozó, klinikai vizsgálatokból, szakirodalomból és spontán jelentésekből rendelkezésre álló adatokra, a PRAC úgy ítéli meg, hogy az ok-okozati összefüggés a kobicisztát / elvitegravir / emtricitabin / tenofovir-dizoproxil és a csontsűrűség csökkenése között legalább észszerű lehetőség. Továbbá a PRAC úgy ítéli meg, hogy a csontra gyakorolt hatásokra vonatkozó jelenlegi figyelmeztetéseket és óvintézkedéseket tovább kell hangsúlyozni. A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a kobicisztát / elvitegravir / emtricitabin / tenofovir-dizoproxil hatóanyagokat tartalmazó készítmények kísérőiratait ennek megfelelően módosítani kell.

A PRAC ajánlásának áttekintése után a CHMP egyetért a PRAC általános következtetéseivel és az ajánlás indoklásával.

A forgalombahozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

A kobicisztát / elvitegravir / emtricitabin / tenofovir-dizoproxil hatóanyagokra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CHMP-nek az a véleménye, hogy a kobicisztát / elvitegravir / emtricitabin / tenofovir-dizoproxil hatóanyagokat tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CHMP a forgalombahozatali engedély(ek) feltételeinek a módosítását javasolja.