

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Stribild 150 mg/150 mg/200 mg/245 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 150 mg elvitegravīra (*elvitegravir*), 150 mg kobicistata (*cobicistat*), 200 mg emtricitabīna (*emtricitabine*) un 245 mg tenofovīra disoprosila (*tenofovir disoproxil*) (atbilst 300 mg tenofovīra disoprosila fumarāta vai 136 mg tenofovīra).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katra tablete satur 10,4 mg laktozes (monohidrāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

Zaļa, kapsulas formas apvalkotā tablete, tās izmērs ir 20 mm x 10 mm, ar iegravētu uzrakstu „GSI” vienā pusē un numuru „1”, kas ieskaits kvadrātveida lodziņā, otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Stribild ir paredzēts lietošanai cilvēka imūndeficīta vīrusa-1 (HIV-1) infekcijas ārstēšanai pieaugušajiem, sākot no 18 gadu vecuma, kas iepriekš nav saņēmuši pretretrovīrusu terapiju vai arī ir inficēti ar HIV-1, bez zināmām mutācijām, kas nosaka rezistenci pret jebkuru no trim pretretrovīrusu līdzekļiem Stribild sastāvā (skatīt 4.2., 4.4. un 5.1. apakšpunktā).

Stribild ir indicēts arī HIV-1 infekcijas ārstēšanai pusaudžiem vecumā no 12 līdz 18 gadiem, kuri sver ≥ 35 kg un ir inficēti ar HIV-1 bez zināmām mutācijām, kas saistītas ar rezistenci pret kādu no trim Stribild sastāvā esošajiem pretretrovīrusu līdzekļiem, un kuriem novērota toksicitāte, kas izslēdz citu ārstēšanas režīmu lietošanu, kuri nesatur tenofovīra disoprosilu (skatīt 4.2., 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Terapija jāuzsāk HIV infekcijas ārstēšanā pieredzējušam ārstam.

Devas

Pieaugušie un pusaudži vecumā no 12 gadiem, kuri sver vismaz 35 kg: viena tablete reizi dienā kopā ar uzturu.

Ja pacients izlaidis Stribild devas lietošanu 18 stundu laikā kopš paredzētā lietošanas laika, pacientam jālieto Stribild deva, cik ātri vien iespējams kopā ar uzturu, un tad jāatsāk nākamo devu lietošana atbilstoši parastajam plānam. Ja pacients izlaidis Stribild devas lietošanu un ir pagājušas vairāk nekā 18 stundas kopš paredzētā lietošanas laika un gandrīz ir pienācis laiks nākamajai devai, pacientam deva ir jāizlaiž un jāatsāk nākamo devu lietošana atbilstoši parastajam plānam.

Ja 1 stundas laikā pēc Stribild lietošanas pacientam sākas vemšana, jālieto otra tablete.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Nav pieejami dati, balstoties uz kuriem varētu sniegt ieteikumus par devām pacientiem, kuri vecāki par 65 gadiem (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktā). Gados vecākiem pacientiem Stribild jālieto piesardzīgi (skatīt 4.4. apakšpunktā).

Pieaugušie ar nieru darbības traucējumiem

Stribild terapiju nedrīkst uzsākt pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir mazāks par 70 ml/min (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktā). Informāciju par Stribild terapijas uzsākšanu pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir mazāks par 90 ml/min, skatīt 4.4. apakšpunktā.

Stribild lietošana jāpārtrauc, ja kreatinīna klīrenss ārstēšanas laikā samazinās zem 50 ml/min, jo tādā gadījumā nepieciešams pielāgot emtricitabīna un tenofovīra disoprosila devu lietošanas starplaikus un tas nav iespējams, ja tiek lietota fiksētu devu kombināciju tablete (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktā). Informāciju par pacientiem, kuriem Stribild terapijas laikā kreatinīna klīrenss kļūst mazāks par 70 ml/min, skatīt 4.4. apakšpunktā.

Pediatrijas pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Stribild nav ieteicams lietošanai pediatrijas pacientiem vecumā līdz 18 gadiem, kuriem ir nieru darbības traucējumi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Nav nepieciešama Stribild devas pielāgošana pacientiem ar viegliem (A klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) vai vidējiem (B klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) aknu darbības traucējumiem. Stribild lietošana nav pētīta pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas). Tāpēc pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem Stribild lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktā).

Ja Stribild lietošana pārtraukta pacientiem, kuri vienlaicīgi ir inficēti ar HIV un B hepatīta vīrusu (HBV), tad šiem pacientiem ir stingri jāuzrauga rādītāji, kas liecina par hepatīta saasināšanos (skatīt 4.4. apakšpunktā).

Pediatriskā populācija

Stribild drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 12 gadiem vai bērniem, kuri sver mazāk par 35 kg, nav pierādīta (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Stribild tabletes jālieto reizi dienā, perorāli, kopā ar uzturu (skatīt 5.2. apakšpunktā). Apvalkoto tableti nedrīkst sakošļāt vai sasmalcināt.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Pacienti, kuriem iepriekš ir pārtraukta tenofovīra disoprosila lietošana nieru toksicitātes dēļ, un toksiskā iedarbība pēc lietošanas pārtraukšanas ir bijusi atgriezeniska vai nav bijusi atgriezeniska.

Kontrindicēta vienlaicīga lietošana ar zālēm, kuru klīrenss ir galvenokārt atkarīgs no CYP3A metabolisma un kuru koncentrācijas paaugstināšanās plazmā ir saistīta ar nopietnām vai dzīvībai bīstamām nevēlamām blakusparādībām. Tāpēc Stribild nedrīkst lietot vienlaicīgi ar šādām, bet ne tikai, zālēm (skatīt 4.5. apakšpunktu):

- alfa 1-adrenoreceptoru antagonisti: alfuzosīns;
- antiaritmiskie līdzekļi: amiodarons, hinidīns;

- melno rudzu graudu alkaloīdu atvasinājumi: dihidroergotamīns, ergometrīns, ergotamīns;
- kuņģa-zarnu trakta motoriku veicinoši līdzekļi: cisaprīds;
- HMG Co-A reduktāzes inhibitori: lovastatīns, simvastatīns;
- neiroleptiskie/antipsihotiskie līdzekļi: pimozīds, lurazidons;
- PDE-5 inhibitori: sildenafilis pulmonālās arteriālās hipertensijas ārstēšanai;
- nomierinošie/miega līdzekļi: perorāli lietots midazolāms, triazolāms.

Kontrindicēta vienlaicīga lietošana ar zālēm, kas ir spēcīgi CYP3A induktori, jo iespējams viroloģiskās atbildes reakcijas zudums un rezistences veidošanās pret Stribild. Tāpēc Stribild nedrīkst lietot vienlaicīgi ar šādām, bet ne tikai, zālēm (skatīt 4.5. apakšpunktu):

- pretkrampju līdzekļi: karbamazepīns, fenobarbitāls, fenitoīns;
- antimikobakteriāli līdzekļi: rifampicīns;
- augu izcelsmes zāles: asinszāle (*hypericum perforatum*).

Vienlaicīga lietošana ar dabigatrāna eteksilātu, P-glikoproteīna (P-gp) substrātu, ir kontrindicēta (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Iedarbība uz nierēm un kauliem pieaugušajiem

Iedarbība uz nierēm

Emtricitabīns un tenofovīrs tiek izvadīti galvenokārt caur nierēm glomerulārās filtrācijas un aktīvas tubulāras sekrēcijas kombinācijā. Klīniskajā praksē, lietojot tenofovīra disoproksilu, ir ziņots par nieru mazspēju, nieru darbības traucējumiem, paaugstinātu kreatinīna līmeni, hipofosfatēmiju un proksimālu tubulopātiju (tostarp Fankoni sindroms) (skatīt 4.8. apakšpunktā).

Šobrīd nav pietiekamu datu, lai noteiktu, vai vienlaicīga tenofovīra disoproksila un kobicistata lietošana ir saistīta ar lielāku nieru blakusparādību risku salīdzinājumā ar režīmiem, kuros iekļauts tenofovīra disoproksils bez kobicistata.

Pacienti, kuriem iepriekš ir pārtraukta tenofovīra disoproksila lietošana nieru toksicitātes dēļ, un toksiskā iedarbība pēc lietošanas pārtraukšanas ir bijusi atgriezeniska vai nav bijusi atgriezeniska, nedrīkst saņemt Stribild terapiju (skatīt 4.3. apakšpunktā).

Nieru darbības uzraudzība

Pirms Stribild terapijas uzsākšanas

Jāaprēķina kreatinīna klīrenss un jānosaka glikozes līmenis urīnā un olbaltumvielu daudzums urīnā visiem pacientiem. Stribild terapiju nedrīkst uzsākt pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir < 70 ml/min. Ir ieteicams neuzsākt Stribild terapiju pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir < 90 ml/min, ja vien pēc pieejamo ārstēšanas iespēju izvērtēšanas netiek uzskatīts, ka konkrētajam pacientam Stribild ir vēlamā terapija.

Stribild terapijas laikā

Stribild terapijas pirmā gada laikā jāuzrauga kreatinīna klīrenss, fosfātu līmenis serumā, glikozes līmenis urīnā un olbaltumvielu daudzums urīnā ik pēc četrām nedēļām, un tad ik pēc trīs mēnešiem. Pacientiem ar nieru darbības traucējumu risku nepieciešama biežāka nieru darbības uzraudzība.

Kobicistats inhibē kreatinīna tubulāro sekrēciju un var izraisīt mērenu kreatinīna līmeņa pieaugumu serumā un mērenu kreatinīna klīrensa samazināšanos (skatīt 4.8. apakšpunktā). Pacientiem, kuriem kreatinīna līmenis serumā palielinās par vairāk nekā 26,5 μmol/l (0,3 mg/dl) no sākotnējās vērtības, stingri jāuzrauga nieru drošuma rādītāji.

Skatīt arī Citu zāļu vienlaicīga lietošana turpmāk.

Nieru darbības pārbaude

Ja fosfātu līmenis serumā ir $< 0,48$ mmol/l (1,5 mg/dl) vai kreatinīna klīrenss ir pazeminājies līdz < 70 ml/min, nieru darbība atkārtoti jāpārbauda pēc vienas nedēļas, tostarp jānosaka glikozes koncentrācija asinīs, kālija koncentrācija asinīs un glikozes koncentrācija urīnā (skatīt 4.8. apakšpunktā). Ir ieteicams pārtraukt Stribild terapiju pacientiem, kuriem ārstēšanas laikā kreatinīna klīrenss pazeminās līdz < 70 ml/min, ja vien netiek uzskatīts, ka konkrētajam pacientam iespējamaais ieguvums no šīs pretretrovīrusu līdzekļu kombinācijas pārsniedz iespējamo terapijas turpināšanas risku. Gadījumā, ja notikusi nieru darbības progresīva pasliktināšanās un nav identificēts cits iemesls, jāapsver arī Stribild terapijas pārtraukšanas iespēja.

Pacientiem, kuriem tiek apstiprināta kreatinīna klīrensa pazemināšanās līdz < 50 ml/min (jo, lietojot šo fiksētās devas kombinācijas tableti, nav iespējams veikt nepieciešamo lietošanas starplaiku pielāgošanu) vai fosfātu līmenis serumā pazeminās līdz $< 0,32$ mmol/l (1,0 mg/dl), Stribild terapija jāpārtrauc (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktā).

Iedarbība uz kauliem

Kaulu bojājumi, piemēram, osteomalācija, kas var izpausties kā kaulu sāpes, kas var būt ilgstošas vai pasliktināties un kas dažkārt var veicināt lūzumus, var būt saistīti ar tenofovīra disoprosila izraisītu proksimālu nieru tubulopātiju (skatīt 4.8. apakšpunktu).

3. fāzes pētījumā GS-US-236-0103 KMB novērtēja 120 pacientu apakšgrupā, kas nebija nejaušināti atlasīta (Stribild grupa $n = 54$; ar ritonavīru papildinātā atazanavīra (ATV/r) plus emtricitabīna (FTC)/tenofovīra disoprosila grupa $n = 66$). Vidējā procentuālā KMB samazināšanās 144. nedēļā, salīdzinot sākotnējo līmeni, Stribild grupā bija salīdzināma ar KMB samazināšanos ATV/r+FTC/tenofovīra disoprosila grupā mugurkaula jostas daļā (attiecīgi -1,43% salīdzinājumā ar -3,68%) un gūžā (attiecīgi -2,83% salīdzinājumā ar -3,77%). 3 fāzes pētījumos GS-US-236-0102 un GS-US-236-0103 kaulu lūzumi tika konstatēti 27 pacientiem (3,9%) Stribild grupā, 8 pacientiem (2,3%) EFV/FTC/tenofovīra disoprosila grupā un 19 pacientiem (5,4%) ATV/r+FTC/tenofovīra disoprosila grupā.

Randomizētos, kontrolētos, līdz 144 nedēļām ilgus klīniskajos pētījumos ar HIV vai HBV inficētiem pacientiem tenofovīra disoprosila lietošanas laikā tika novērota kaulu minerālvielu blīvuma (KMB) samazināšanās. Šie KMB samazināšanās rādītāji parasti uzlabojās pēc ārstēšanas pārtraukšanas.

Citos pētījumos (prospektīvajos un šķēsgriezuma) visizteiktāko KMB samazināšanos novēroja pacientiem, kurus ārstēja ar tenofovīra disoprosilu kā daļu no papildinātu proteāzes inhibitoru saturošas terapijas shēmas. Kopumā, ņemot vērā kaulu bojājumus, kas saistīti ar tenofovīra disoprosila lietošanu, un ierobežotu ilgtermiņa datu daudzumu par tenofovīra disoprosila ietekmi uz kaulu veselību un lūzumu risku, pacientiem ar osteoporozi vai kaulu lūzumiem anamnēzē, jāapsver alternatīvas terapijas shēmas.

Ja rodas aizdomas par kaulu bojājumiem vai tādi tiek konstatēti, jāsaņem attiecīgā speciālista konsultācija.

Iedarbība uz nierēm un kauliem pediatrikajai populācijai

Tenofovīra disoprosila iedarbība uz kauliem un nieru toksicitāte ir neskaidra. Turklāt nieru toksicitātes atgriezeniskumu nevar pilnībā noteikt. Tāpēc ir ieteicams realizēt daudzpusīgu pieeju, lai pietiekami novērtētu ārstēšanas ieguvumu un risku attiecību katrā atsevišķā gadījumā, izvēlētos atbilstošu uzraudzību ārstēšanas laikā (ieskaitot lēmuma pieņemšanu par ārstēšanas pārtraukšanu) un izvērtētu nepieciešamību pēc papildu ārstēšanas līdzekļiem.

Iedarbība uz nieru darbību

Klīniskā pētījumā ar tenofovīra disoproksilu (GS-US-104-0352) pediatrijas pacientiem vecumā no 2 līdz 12 gadiem, kuri bija inficēti ar HIV-1, novēroja nevēlamas nieru darbības blakusparādības, kas atbilda proksimālai nieru tubulopātijai (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu).

Nieru darbības uzraudzība

Nieru darbība (kreatinīna klīrenss, glikozes un proteīna līmenis urīnā) jānovērtē pirms ārstēšanas sākšanas un, tāpat kā ārstējot ar HIV-1 inficētos pieaugušos, ārstēšanas laikā jāuzrauga kreatinīna klīrenss, fosfātu līmenis serumā, glikozes un proteīna līmenis urīnā (skatīt iepriekš).

Nieru darbības pārbaude

Ja pediatrijas pacientam, kurš saņem Stribild, fosfātu līmenis serumā ir < 0,96 mmol/l (3,0 mg/dl) vienas nedēļas laikā jāveic nieru funkcijas atkārtota novērtēšana, ietverot glikozes līmeņa asinīs, kālija līmeņa asinīs un urīna glikozes koncentrācijas līmeņa mērījumus (skatīt 4.8. apakšpunktu, proksimālā tubulopātijā). Ja ir aizdomas par nieru darbības patoloģiju vai tās ir konstatētas, jākonsultējas ar nefrologu, lai apsvērtu terapijas pārtraukšanu. Stribild terapijas pārtraukšana jāapsver arī progresīvas nieru darbības pasliktināšanās gadījumā, kad nav konstatēts nekāds cits cēlonis. Tāpat kā pieaugušajiem, pusaudžiem, kuriem serumā kreatinīna līmenis pārsniedz 26,5 μmol/l, (0,3 mg/dl) salīdzinājumā ar pamatstāvokli, ir rūpīgi jāuzrauga nieru funkcijas drošums (skatīt iepriekš).

Vienlaicīga lietošana ar citām zālēm un nieru toksicitātes risks

Jāņem vērā tie paši ieteikumi, kas attiecas uz pieaugušajiem (skatīt tālāk „Citu zāļu vienlaicīga lietošana”).

Nieru darbības traucējumi

Stribild nav ieteicams lietot pediatrijas pacientiem, kuriem ir nieru darbības traucējumi (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Stribild nedrīkst sākt lietot pediatrijas pacientiem, kuriem ir nieru darbības traucējumi, un tā lietošana ir jāpārtrauc pediatrijas pacientiem, kuriem Stribild terapijas laikā attīstās nieru darbības traucējumi.

Iedarbība uz kauliem

Tenofovīra disoproksils var izraisīt KMB samazināšanos. Nav skaidrs, kādu iedarbību uz kaulu veselību ilgtermiņā un kaulu lūzumu turpmāko risku atstāj KMB izmaiņas, kas saistītas ar tenofovīra disoproksila lietošanu. (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pēc ārstēšanas ar Stribild klīniskā pētījumā, kurā bija iesaistīti ar HIV-1 inficēti, iepriekš neārstēti pacienti vecumā no 12 līdz 18 gadiem (N=50), novēroja nelielu samazinājumu KMB vidējos Z rādītājos (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ja pediatrijas pacientiem konstatē kaulu patoloģijas vai ir radušās aizdomas par tām, jākonsultējas ar endokrinologu un/vai nefrologu.

Pacienti ar HIV un B vai C hepatīta vīrusa vienlaicīgu infekciju

Pacientiem ar hronisku B vai C hepatīta infekciju, kas tiek ārstēti ar pretretrovīrusu terapiju, ir palielināts smagu un, iespējams, letālu aknu blakusparādību risks.

Ārstiem jāievēro spēkā esošās HIV ārstēšanas vadlīnijas, lai optimāli ārstētu HIV infekciju pacientiem ar B hepatīta vīrusa (HBV) vienlaicīgu infekciju.

Veicot vienlaicīgu pretvīrusu terapiju pret B vai C hepatītu, lūdzu, skatīt arī atbilstošos šo zāļu aprakstus. Stribild nedrīkst lietot vienlaicīgi ar citām zālēm, kas satur tenofovīra disoproksilu, lamivudīnu vai adefovīra dipivoksilu, ko lieto B hepatīta vīrusa infekcijas ārstēšanai.

Stribild terapijas pārtraukšana pacientiem, kuri vienlaicīgi inficēti ar HIV un HBV var būt saistīta ar smagu, akūtu hepatīta paasinājumu. Pacientus, kuri vienlaicīgi inficēti ar HIV un HBV, kuri pārtrauc Stribild lietošanu, stingri jāuzrauga, veicot gan klīnisku, gan laboratorisku novērošanu vismaz vairākus

mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas. Ja nepieciešams, var uzsākt B hepatīta terapiju. Pacienti ar progresējušu aknu slimību vai cirozi, pārtraukt ārstēšanu nav ieteicams, jo hepatīta paasināšanās pēc ārstēšanas var izraisīt aknu dekompensāciju.

Aknu slimība

Stribild drošums un efektivitāte pacientiem ar nozīmīgām aknu slimībām nav noteikta. Emtricitabīna farmakokinētika pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav pētīta. Elvitegravīra, kobicistata un tenofovīra farmakokinētika ir pētīta pacientiem ar vidējiem aknu darbības traucējumiem. Stribild nav pētīts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas). Pacienti ar viegliem (A klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) vai vidējiem (B klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) aknu darbības traucējumiem Stribild devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktos).

Pacienti ar iepriekš pastāvošiem aknu darbības traucējumiem, tostarp hronisku aktīvu hepatītu, kombinētas pretretrovīrusu terapijas (*combination antiretroviral therapy, CART*) laikā biežāk rodas aknu darbības novirzes, un tāpēc šie pacienti jāuzrauga atbilstoši standarta praksei. Ja šiem pacientiem ir vērojamas aknu slimības pasliktināšanās pazīmes, jāapsver īslaicīgas vai pilnīgas ārstēšanas pārtraukšanas nepieciešamība.

Ķermeņa masa un vielmaiņas raksturlielumi

Pretretrovīrusu terapijas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs. Šīs izmaiņas daļēji var būt saistītas ar slimības kontroli un ar dzīvesveidu. Dažos gadījumos iegūti pierādījumi par terapijas ietekmi uz lipīdu līmeni, bet nav pārliecinošu pierādījumu, kas ķermeņa masas palielināšanos ļautu saistīt ar kādu noteiktu ārstēšanas līdzekli. Par lipīdu un glikozes līmeņa kontroli asinīs sniegta atsauce uz oficiālām HIV ārstēšanas vadlīnijām. Lipīdu līmeņa traucējumi jāārstē atbilstoši klīniskām indikācijām.

Mitohondriju darbības traucējumi pēc iedarbības *in utero*

Nukleoz(t)īdu analogi var ietekmēt mitohondriju funkciju dažādā pakāpē, bet visizteiktākā ietekme ir vērojama, lietojot stavudīnu, didanozīnu un zidovudīnu. Ir ziņojumi par mitohondriju disfunkciju HIV negatīviem zīdaiņiem, kas *in utero* un/vai postnatāli ir bijuši pakļauti nukleozīdu analogu iedarbībai; tas galvenokārt attiecas uz ārstēšanu ar terapijas shēmām, kas satur zidovudīnu. Galvenās nevēlamās blakusparādības, par kurām ir ziņots, ir hematoloģiski traucējumi (anēmija, neitropēnija) un metabolisma traucējumi (hiperlaktātēmija, hiperlipazēmija). Šīs nevēlamās blakusparādības bieži ir bijušas pārejošas. Reti ir ziņots par vēlīniem neiroloģiskiem traucējumiem (hipertonusu, krampjiem, izmainītu uzvedību). Pašlaik nav zināms, vai šādi neiroloģiskie traucējumi ir pārejoši vai paliekoši. Šīs atrades jāizvērtē katram bērnam, kas *in utero* bijis pakļauts nukleoz(t)īdu analogu iedarbībai un kam novēro smagas un nezināmas etioloģijas klīniskās atrades, īpaši neiroloģiskās atrades. Šīs atrades neietekmē esošās nacionālās rekomendācijas par antiretrovīrusu terapijas lietošanu grūtniecēm, lai novērstu HIV vertikālo transmisiju.

Imūnsistēmas reaktivācijas sindroms

HIV inficētiem pacientiem, kuriem, uzsākot CART, ir smags imūndeficīts, var parādīties iekaisuma reakcija uz asimptomātiskiem vai esošiem oportūnistiskajiem patogēnajiem mikroorganismiem. Iekaisuma reakcija var novest pie smaga klīniskā stāvokļa vai pasliktināt simptomu izpausmes. Parasti šādas reakcijas ir novērotas dažu pirmo nedēļu vai mēnešu laikā pēc CART uzsākšanas. Nozīmīgākie šādu reakciju piemēri ir citomegalovīrusu izraisīts tīklenes iekaisums, ģeneralizētas un/vai vietējas mikobakteriālas infekcijas un *Pneumocystis jirovecii* pneimonija. Visas iekaisuma reakciju pazīmes ir jāizvērtē, un nepieciešamības gadījumā jāordinē ārstēšana.

Ziņots arī par imūnsistēmas reaktivācijas izraisītiem autoimūniem traucējumiem (piemēram, Greivsa slimību un autoimūnu hepatītu), tomēr ziņots laiks līdz šādu traucējumu sākumam var būt atšķirīgs, un šie notikumi var veidoties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas.

Oportūnistiskas infekcijas

Pacientiem, kuri saņem Stribild vai kādu citu pretretrovīrusu terapiju, vēl aizvien var rasties oportūnistiskas infekcijas un citas HIV infekcijas komplikācijas, tādēļ viņiem jāatrodas stingrā ar HIV saistītu slimību ārstēšanā pieredzējušu ārstu klīniskā uzraudzībā.

Osteonekroze

Tiek ziņots par osteonekrozes gadījumiem, īpaši pacientiem ar progresējošu HIV-slimību un/vai pacientiem, kuri ilgstoši saņēmuši CART, lai gan tiek uzskatīts, ka etioloģiju nosaka vairāki faktori (tai skaitā kortikosteroīdu lietošana, alkohola lietošana, smaga imūnsupresija, palielināts ķermeņa masas indekss). Ja rodas locītavu smeldze un sāpes, locītavu stīvums vai kļūst apgrūtinātas kustības, pacientam jāiesaka konsultēties ar ārstu.

Citu zāļu vienlaicīga lietošana

Stribild ir paredzēts HIV-1 infekcijas ārstēšanai kā pilna režīma terapija un to nedrīkst lietot vienlaicīgi ar citām pretretrovīrusu zālēm (skatīt 4.5. apakšpunktā).

Stribild nedrīkst lietot vienlaicīgi ar citām zālēm, kas satur tenofovīra disopoksilu, lamivudīnu vai adefovīra dipivoksilu, ko lieto B hepatīta vīrusa infekcijas ārstēšanai, vai ar zālēm, kas satur tenofovīra alafenamīdu.

Vienlaicīga lietošana ar nefrotoksiskām zālēm

Stribild lietošana nav ieteicama, ja vienlaicīgi vai nesen lietotas nefrotoksiskas zāles, piemēram, aminoglikozīdi, amfotericīns B, foscarnets, ganciklovīrs, pentamidīns, vankomicīns, cidofovīrs vai interleikīns-2 (saukts arī par „aldesleikīnu”) (skatīt 4.5. apakšpunktā). Ja no vienlaicīgas Stribild un nefrotoksisku zāļu lietošanas nav iespējams izvairīties, katru nedēļu jāuzrauga nieru darbība.

Sākot lietot augstas devas vai vairākus nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus (NPL), pacientiem ar nieru darbības traucējumu riska faktoriem, kuri ārstēti ar tenofovīra disopoksilu, ziņots par akūtas nieru mazspējas gadījumiem. Lietojot Stribild vienlaicīgi ar NPL, atbilstoši jāpārbauda nieru darbība.

Kontracepcijas prasības

Sievietēm reproduktīvā vecumā jālieto hormonālās kontracepcijas līdzeklis, kas satur vismaz 30 µg etinilestradiola un progestagēnu drospirenonu vai norgestimātu, vai arī alternatīva uzticama kontracepcijas metode (skatīt 4.5. un 4.6. apakšpunktu). Stribild vienlaicīga lietošana ar perorālās kontracepcijas līdzekļiem, kas satur citus progestagēnus, nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu). Pēc vienlaicīgas lietošanas ar Stribild sagaidāma drospirenona koncentrācijas palielināšanās plazmā, un iespējamās hiperkaliēmijas dēļ ieteicama klīniskā uzraudzība (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Lietošana kopā ar C hepatīta vīrusa noteiktām pretvīrusu vielām

Tenofovīra disopoksila vienlaicīga lietošana kopā ar ledipasvīru/sofosbuvīru, sofosbuvīru/velpatasvīru vai sofosbuvīru/velpatasvīru/voksilaprevīru pierādīja tenofovīra koncentrācijas plazmā palielināšanos, īpaši, lietojot kopā ar HIV terapiju, kurā iekļauts tenofovīra disopoksils un farmakokinētiskais pastiprinātājs (ritonavīrs vai kobicistats). Tenofovīra disopoksila drošums, lietojot kopā ar ledipasvīru/sofosbuvīru, sofosbuvīru/velpatasvīru vai sofosbuvīru/velpatasvīru/voksilaprevīru un farmakokinētisko pastiprinātāju, nav noteikts. Jāapsver potenciālie riski un ieguvumi, ledipasvīru/sofosbuvīru, sofosbuvīru/velpatasvīru vai sofosbuvīru/velpatasvīru/voksilaprevīru vienlaicīgi lietojot kopā ar Stribild, īpaši pacientiem ar paaugstinātu nieru darbības risku. Pacientiem, kuri saņem Stribild vienlaicīgi ar ledipasvīru/sofosbuvīru, sofosbuvīru/velpatasvīru vai sofosbuvīru/velpatasvīru/voksilaprevīru, jākontrolē ar tenofovīra disopoksilu saistītas nevēlamās blakusparādības.

Gados vecāki cilvēki

Dati par Stribild lietošanu pacientiem, kuri vecāki par 65 gadiem, ir ierobežoti. Gados vecākiem pacientiem biežāk varētu būt pavājināta nieru darbība, tāpēc jāievēro piesardzība, ārstējot gados vecākus pacientus ar Stribild.

Grūtniecība

Ir pierādīts, ka ārstēšana ar kobicistatu un elvitegravīru grūtniecības otrajā un trešajā trimestrī izraisa elvitegravīra iedarbības samazināšanos (skatīt 5.2. apakšpunktu). Kobicistata līmenis samazinās un tā pastiprinošā iedarbība var nebūt pietiekoša. Elvitegravīra iedarbības būtiska samazināšanās var izraisīt viroloģisku neveiksmi un paaugstinātu HIV infekcijas pārnesšanas risku no mātes bērnam. Tāpēc terapiju ar Stribild nedrīkst uzsākt grūtniecības laikā, un sievietēm, kurām Stribild terapijas laikā iestājas grūtniecība, ir jāpāriet uz alternatīvu terapijas shēmu (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Palīgvielas

Stribild satur laktozes monohidrātu. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Tā kā Stribild satur elvitegravīru, kobicistatu, emtricitabīnu un tenofovīra disoproksilu, jebkura mijiedarbība, ko novēro ar katru šo aktīvo vielu atsevišķi, var būt arī Stribild lietošanas laikā. Stribild ir paredzēts HIV-1 infekcijas ārstēšanai kā pilna režīma terapija un to nedrīkst lietot vienlaicīgi ar citām pretretrovīrusu zālēm. Tāpēc nav norādīta informācija par zāļu mijiedarbību ar citiem pretretrovīrusu līdzekļiem (ieskaitot proteāzes inhibitorus un nenukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitorus) (skatīt 4.4. apakšpunktā). Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

Kobicistats ir spēcīgs, uz mehānismu balstīts CYP3A inhibitors un CYP3A substrāts. Kobicistats ir arī vājš CYP2D6 inhibitors, un tā metabolizēšanās nelielā apjomā norit ar CYP2D6 starpniecību. Starp kobicistata inhibētajiem transportieriem ir P-gp, BCRP, OATP1B1 un OATP1B3.

Stribild lietošana vienlaicīgi ar zālēm, kas galvenokārt metabolizējas ar CYP3A vai CYP2D6 starpniecību vai ir P-gp, BCRP, OATP1B1 vai OATP1B3 substrāti, var izraisīt šo zāļu koncentrācijas palielināšanos plazmā, kas savukārt var pastiprināt vai paildzināt to terapeitisko iedarbību un blakusparādības (skatīt Vienlaicīga lietošana kontraindicēta un 4.3. apakšpunktu). Stribild lietošana vienlaicīgi ar zālēm, kuru aktīvais(-ie) metabolīts(-i) tiek iegūts ar CYP3A enzīma palīdzību, var izraisīt šī(-o) aktīvā(-o) metabolīta(-u) koncentrācijas samazināšanos plazmā.

Stribild lietošana vienlaicīgi ar zālēm, kas inhibē CYP3A, var samazināt kobicistata klīrensu, tādējādi paaugstinot kobicistata koncentrāciju plazmā.

Elvitegravīrs ir mērens induktors, un tas var inducēt CYP2C9 un/vai inducējamās UGT enzīmus, tādējādi samazinot šo enzīmu substrātu koncentrāciju plazmā. Elvitegravīrs metabolizējas ar CYP3A starpniecību un nelielā apjomā arī ar UGT1A1 starpniecību. Sagaidāms, ka zāles, kas inducē CYP3A aktivitāti, palielinās elvitegravīra klīrensu, tādējādi samazinot elvitegravīra koncentrāciju plazmā, kas var izraisīt Stribild terapeitiskās iedarbības zudumu un rezistences attīstību (skatīt Vienlaicīga lietošana kontraindicēta un 4.3. apakšpunktu).

Vienlaicīga lietošana kontraindicēta

Stribild vienlaicīga lietošana ar dažām zālēm, kas galvenokārt metabolizējas ar CYP3A starpniecību, var palielināt šo zāļu koncentrāciju plazmā un izraisīt nopietnas un/vai dzīvībai bīstamas reakcijas, piemēram, perifēru vazospazmu vai išēmiju (piemēram, dihidroergotamīns, ergotamīns, ergometrīns),

miopātiju, ieskaitot rabdomiolīzi (piemēram, simvastatīns, lovastatīns) vai ilgstošu vai pastiprinātu sedāciju vai elpošanas nomākumu (piemēram, perorāli lietots midazolāms vai triazolāms). Stribild vienlaicīga lietošana ar citām zālēm, kas galvenokārt metabolizējas ar CYP3A starpniecību, piemēram, amiodaronu, hinidīnu, cisaprīdu, pimoziātu, lurazidonu, alfuzosīnu un sildenafilu plaušu hipertensijas ārstēšanai, ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktā).

Stribild vienlaicīga lietošana ar dažām zālēm, kas inducē CYP3A, piemēram, asinszāle (*hypericum perforatum*), rifampicīns, karbamazepīns, fenobarbitāls un fenitoīns var ievērojami samazināt kobicistata un elvitegravīra koncentrāciju plazmā, tādējādi izraisot terapeitiskās iedarbības zudumu un rezistences attīstību (skatīt 4.3. apakšpunktā).

Vienlaicīga lietošana nav ieteicama

Zāles, kas tiek izvadītas caur nierēm

Tā kā emtricitabīns un tenofovīrs tiek izvadīti galvenokārt caur nierēm, Stribild vienlaicīga lietošana ar zālēm, kas samazina nieru darbību vai kavē aktīvo tubulāro sekrēciju (piemēram, cidofovīrs), var paaugstināt emtricitabīna, tenofovīra un/vai vienlaicīgi ievadīto zāļu koncentrāciju serumā.

No Stribild lietošanas vajadzētu izvairīties, ja vienlaicīgi vai nesen lietotas nefrotoksiskas zāles. Uzskaitītas dažas no tām, bet ne visas: aminoglikozīdi, amfotericīns B, foskarnets, ganciklovīrs, pentamidīns, vankomicīns, cidofovīrs vai interleikīns-2 (saukts arī par „aldesleikīnu”).

Citas mijiedarbības

Mijiedarbības starp Stribild sastāvdaļām un iespējami vienlaicīgi lietotām zālēm norādītas tālāk 1. tabulā (darbības pastiprināšanās apzīmēta ar „↑”, samazināšanās ar „↓”, bez izmaiņām ar „↔”). Aprakstītā mijiedarbība ir pamatota ar pētījumiem par Stribild sastāvdaļām, kas lietotas atsevišķi un/vai kombinācijā, vai atspoguļo iespējamo mijiedarbību, lietojot Stribild kopā ar citām zālēm.

1. tabula. Stribild atsevišķo sastāvdaļu un citu zāļu mijiedarbība

Zāles pēc terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C_{max}, C_{min} izmaiņas procentos¹	Ieteikumi lietošanai kopā ar Stribild
PRETINFEKCIJAS LĪDZEKĻI		
Pretsēnīšu līdzekļi		
Ketokonazols (200 mg divas reizes dienā)/elvitegravīrs (150 mg reizi dienā) ²	Elvitegravīrs: AUC: ↑ 48% C _{min} : ↑ 67% C _{max} : ↔ Lietoju vienlaicīgi ar Stribild, var pieaugt ketokonazola un/vai kobicistata koncentrācija.	Lietoju kopā ar Stribild, ketokonazola maksimālā dienas deva nedrīkst pārsniegt 200 mg dienā. Vienlaicīgas lietošanas gadījumā nepieciešama piesardzība un ieteicama klīniskā uzraudzība.
Itrakonazols ³ Vorikonazols ³ Posakonazols ³ Flukonazols	Nav pētīta mijiedarbība ne ar vienu no Stribild sastāvdaļām. Lietoju vienlaicīgi ar kobicistatu, var pieaugt itrakonazola, flukonazola un posakonazola koncentrācija. Lietoju vienlaicīgi ar Stribild, var pieaugt vai samazināties vorikonazola koncentrācija.	Lietoju vienlaicīgi ar Stribild, nepieciešama klīniskā uzraudzība. Lietojot kopā ar Stribild, itrakonazola maksimālā dienas deva nedrīkst pārsniegt 200 mg dienā. Ieteicams veikt ieguvuma/riska attiecības novērtējumu, lai pamatotu vorikonazola un Stribild vienlaicīgu lietošanu.

Zāles pēc terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C _{max} , C _{min} izmaiņas procentos ¹	Ieteikumi lietošanai kopā ar Stribild
Antimikobakteriālie līdzekļi		
Rifabutin (150 mg katru otro dienu)/elvitegravīrs (150 mg reizi dienā)/kobicistats (150 mg reizi dienā)	Vienlaicīga lietošana ar rifabutīnu – spēcīgu CYP3A induktoru, var ievērojami samazināt kobicistata un elvitegravīra koncentrāciju plazmā, tādējādi izraisot zāļu terapeitiskās iedarbības zudumu un rezistences attīstību. Rifabutin: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ 25-O-dezacetil-rifabutīns AUC: ↑ 525% C_{min}: ↑ 394% C_{max}: ↑ 384% Elvitegravīrs: AUC: ↓ 21% C_{min}: ↓ 67% C_{max}: ↔	Stribild un rifabutīna vienlaicīga lietošana nav ieteicama. Ja tomēr šāda kombinācija ir nepieciešama, ieteicamā rifabutīna deva ir 150 mg 3 reizes nedēļā noteiktās dienās (piemēram, pirmdien-trešdien-piektdien). Pastiprināti jāuzrauga ar rifabutīna lietošanu saistītās blakusparādības, tostarp neitropēnija un uveīts, jo ir paredzama dezacetil-rifabutīna iedarbības palielināšanās. Vēl lielāka rifabutīna devas samazināšana nav pētīta. Jāņem vērā, ka 150 mg deva divreiz nedēļā var nesniegt optimālo rifabutīna iedarbības efektu, tādējādi radot rifamicīna rezistences un ārstēšanas neveiksmes risku.
C hepatīta vīrusa (HCV) pretvīrusu vielas		
Ledipasvīrs/sofosbuvīrs	Nav pētīta mijiedarbība ar Stribild. Vienlaicīga lietošana kopā ar Stribild var pastiprināt tenofovīra iedarbību.	Tenofovīra palielināta koncentrācija plazmā, ko izraisa Stribild un ledipasvīra/sofosbuvīra vienlaicīga lietošana, var pastiprināt ar tenofovīra disoproksilu saistītas nevēlamas blakusparādības, tostarp nieru darbības traucējumus. Tenofovīra disoproksila drošums, lietojot to kopā ar ledipasvīru/sofosbuvīru un farmakokinētisko pastiprinātāju (piem., kobicistatu), nav noteikts. Šis savienojums jālieto piesardzīgi, bieži veicot nieru darbības kontroli, ja citas alternatīvas nav pieejamas (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Ledipasvīrs/sofosbuvīrs (90 mg/400 mg reizi dienā) + elvitegravīrs/kobicistats (150 mg/150 mg reizi dienā)	Novērots: Ledipasvīrs: AUC: ↑ 78% C_{min}: ↑ 91% C_{max}: ↑ 63% Sofosbuvīrs: AUC: ↑ 36% C_{min}: N/A C_{max}: ↑ 33% GS-331007⁵: AUC: ↑ 44% C_{min}: ↑ 53% C_{max}: ↑ 33% Elvitegravīrs: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 36% C_{max}: ↔ Kobicistats: AUC: ↑ 59% C_{min}: ↑ 325% C_{max}: ↔	

Zāles pēc terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C_{max}, C_{min} izmaiņas procentos¹	Ieteikumi lietošanai kopā ar Stribild
Sofosbuvīrs/velpatasvīrs (400 mg/100 mg reizi dienā) + elvitegravīrs/kobicistāts/ emtricitabīns/tenofovīra disopoksils (150 mg/150 mg/200 mg/245 mg reizi dienā)	Sofosbuvīrs: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007⁵: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 45% Velpatasvīrs: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 37% Elvitegravīrs: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Kobicistāts: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 71% Emtricitabīns: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovīrs: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 36% C_{min}: ↑ 45%	Tenofovīra palielināta koncentrācija plazmā, ko izraisa Stribild un sofosbuvīra/velpatasvīra vienlaicīga lietošana, var pastiprināt ar tenofovīra disopoksilu saistītas nevēlamas blakusparādības, tostarp nieru darbības traucējumus. Tenofovīra disopoksila drošums, lietojot to kopā ar sofosbuvīru/velpatasvīru un farmakokinētisko pastiprinātāju (piem., kobicistātu), nav noteikts. Šis savienojums jālieto piesardzīgi, bieži veicot nieru darbības kontroli (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Zāles pēc terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C_{max}, C_{min} izmaiņas procentos¹	Ieteikumi lietošanai kopā ar Stribild
Sofosbuvīrs/velpatasvīrs/ voksilaprevīrs (400 mg/100 mg/ 100 mg+100 mg reizi dienā) ⁶ + emtricitabīns/tenofovīra disopoksils (200 mg/245 mg reizi dienā) ⁷	Vienlaicīga lietošana ar Stribild var izraisīt pastiprinātu tenofovīra iedarbību. Emtricitabīns: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovīrs: AUC: ↑ 39% C _{max} : ↑ 48% C _{min} : ↑ 47%	Tenofovīra palielināta koncentrācija plazmā, ko izraisa Stribild un sofosbuvīra/velpatasvīra/voksilapre vīra vienlaicīga lietošana, var pastiprināt ar tenofovīra disopoksilu saistītas nevēlamas blakusparādības, tostarp nieru darbības traucējumus. Tenofovīra disopoksila drošums, lietojot to kopā ar sofosbuvīru/velpatasvīru/voksilapre vīru un farmakokinētisko pastiprinātāju (piem., kobicistatu), nav noteikts.
Sofosbuvīrs/velpatasvīrs/ voksilaprevīrs (400 mg/100 mg/ 100 mg+100 mg reizi dienā) ⁶ + elvitegravīrs/kobicistats (150 mg/150 mg reizi dienā) ⁸	Sofosbuvīrs: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 27% C _{min} : N/A GS-331007 ⁵ : AUC: ↑ 43% C _{max} : ↔ C _{min} : N/A Velpatasvīrs: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 46% Voksilaprevīrs: AUC: ↑ 171% C _{max} : ↑ 92% C _{min} : ↑ 350% Elvitegravīrs: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 32% Kobicistats: AUC: ↑ 50% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 250%	Šī kombinācija jālieto piesardzīgi, bieži veicot nieru darbības kontroli (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Zāles pēc terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C _{max} , C _{min} izmaiņas procentos ¹	Ieteikumi lietošanai kopā ar Stribild
Nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitori (NRTI)		
Didanozīns	Tenofovīra disoproksila un didanozīna vienlaicīga lietošana palielina didanozīna sistēmisko iedarbību par 40-60%.	Stribild lietošana vienlaicīgi ar didanozīnu nav ieteicama. Didanozīna sistēmiskās iedarbības pastiprināšanās var palielināt didanozīna izraisīto nevēlamo blakusparādību risku. Reti ziņots par pankreatītu un laktātacidozi, dažreiz ar letālu iznākumu. Tenofovīra disoproksila un didanozīna 400 mg/dienā devā vienlaicīga lietošana ir saistīta ar nozīmīgu CD4 šūnu skaita samazināšanos, iespējams, sakarā ar intracelulāru mijiedarbību, kuras dēļ paaugstinās fosforilētais (t.i., aktīvais) didanozīns. Vienlaicīga samazinātas didanozīna 250 mg devas un tenofovīra disoproksila vienlaicīga lietošana ir saistīta ar ziņojumiem par augstu viroloģiski neveiksmīgas terapijas rādītāju vairākās pārbaudītās kombinācijās, ko lieto HIV-1 infekcijas ārstēšanai. Tomēr, ja Stribild terapiju uzsāk pacientiem, kuri iepriekš lietojuši didanozīnu vai Stribild lietošanu pārtrauc un pāriet uz shēmu, kurā iekļauts didanozīns, var būt nēilgs laika posms, kad plazmā izveidojas izmērāms didanozīna un tenofovīra līmenis.
Makrolīdu grupas antibakteriālie līdzekļi		
Klaritromicīns	Nav pētīta mijiedarbība ne ar vienu no Stribild sastāvdaļām. Vienlaicīga lietošana ar Stribild var mainīt klaritromicīna un/vai kobicistata koncentrāciju.	Klaritromicīna devas pielāgošana nav nepieciešama pacientiem ar normālu nieru darbību vai viegliem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 60-90 ml/min). Pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss < 90 ml/min, ieteicama klīniskā uzraudzība. Ja kreatinīna klīrenss ir < 60 ml/min, jāapsver alternatīva antibakteriālā līdzekļa izvēle.
Telitromicīns	Nav pētīta mijiedarbība ne ar vienu no Stribild sastāvdaļām. Vienlaicīga lietošana ar Stribild var mainīt telitromicīna un/vai kobicistata koncentrāciju.	Lietojot vienlaicīgi ar Stribild, ieteicama klīniskā uzraudzība.

Zāles pēc terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C _{max} , C _{min} izmaiņas procentos ¹	Ieteikumi lietošanai kopā ar Stribild
KORTIKOSTEROĪDI		
Kortikosteroīdi		
Kortikosteroīdi, ko primāri metabolizē CYP3A (ieskaitot betametazonu, budezonīdu, flutikazonu, mometazonu, prednizonu, triamcinolonu).	Nav pētīta mijiedarbība ne ar vienu no Stribild sastāvdaļām. Vienlaicīgi lietojot ar Stribild, šo zāļu koncentrācija plazmā var palielināties, izraisot kortizola koncentrācijas samazināšanos serumā.	Stribild un kortikosteroīdu, ko metabolizē CYP3A (piem., flutikazona propionāts vai citi inhalējamie vai nazālie kortikosteroīdi) vienlaicīga lietošana, var palielināt kortikosteroīdu sistēmiskās iedarbības attīstības risku, tostarp Kušinga sindromu un virsnieru nomākumu. Vienlaicīga CYP3A metabolizētu kortikosteroīdu lietošana nav ieteicama, ja vien potenciālais ieguvums pacientam neatsver risku, šādā gadījumā pacientiem nepieciešama kortikosteroīdu sistēmiskās iedarbības novērošana. Jāapsver alternatīvu kortikosteroīdu lietošana, kas ir mazāk atkarīgi no CYP3A metabolisma, piemēram, beklometazona intranazālās vai inhalējamās zāļu formas, jo īpaši lietojot ilgstoši. Lai vienlaicīgi lietotu uz ādas lietojamus kortikosteroīdus, kas ir jutīgi pret CYP3A inhibīciju, skatīt kortikosteroīda izrakstīšanas informāciju par stāvokļiem vai lietošanu, kas pastiprina tā sistēmisko uzsūkšanos.
ZĀLES VAI PERORĀLI LIETOJAMIE UZTURA BAGĀTINĀTĀJI, KAS SATUR POLIVALENTUS KATJONUS (piemēram, Mg, Al, Ca, Fe, Zn)		
Magniju/alumīniju saturoša antacīda suspensija (20 ml vienreizējā deva)/elvitegravīrs (50 mg vienreizējā deva)/ritonavīrs (100 mg vienreizējā deva)	Elvitegravīrs (antacīda suspensija pēc ± 2 stundām): AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Elvitegravīrs (vienlaicīga lietošana): AUC: ↓ 45% C_{min}: ↓ 41% C_{max}: ↓ 47% Lietojo ar vienlaicīgi ar antacīdiem, elvitegravīra koncentrācija plazmā pazeminās; to izraisa lokālu kompleksu veidošanās kuņģa-zarnu traktā, nevis kuņģa pH pārmaiņas.	Ieteicams ievērot vismaz 4 stundu starplaiku starp Stribild un antacīdu, polivalentus katjonus saturošu zāļu vai perorāli lietojamu uztura bagātinātāju lietošanas. Informāciju par citiem skābi mazinošiem līdzekļiem (piemēram, H₂-receptoru antagonisti un protonu sūkņa inhibitori) skatīt Pētījumi, kas veikti ar citām zālēm.

Zāles pēc terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C_{max}, C_{min} izmaiņas procentos¹	Ieteikumi lietošanai kopā ar Stribild
Kalciju vai dzelzi saturoši uztura bagātinātāji (ieskaitot multivitamīnus) Citi katjonus saturoši antacīdi Katjonus saturoši laksatīvie līdzekļi Sukralfāts Buferētas zāles	Nav pētīta mijiedarbība ne ar vienu no Stribild sastāvdaļām. Lietojot vienlaicīgi ar antacīdiem, polivalentus katjonus saturošām zālēm vai uztura bagātinātājiem, paredzams, ka elvitegravīra koncentrācija plazmā pazemināsies; to izraisa lokālu kompleksu veidošanās kuņģa-zarnu traktā, nevis kuņģa pH pārmaiņas.	
PERORĀLIE PRETDIABĒTA LĪDZEKĻI		
Metformīns	Nav pētīta mijiedarbība ne ar vienu no Stribild sastāvdaļām. Lietojot vienlaicīgi ar Stribild, kobicistats atgriezeniski inhibē MATE1 un var pieaugt metformīna koncentrācija.	Pacientiem, kuri lieto Stribild, nepieciešama rūpīga uzraudzība un metformīna devu pielāgošana.
NARKOTISKIE ANALGĒTIKI		
Metadons/elvitegravīrs/kobicistats	Metadons: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Kobicistats: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Elvitegravīrs: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Metadona devas pielāgošana nav nepieciešama.
Metadons/tenofovīra disoproksils	Metadons: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Tenofovīrs: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	

Zāles pēc terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C_{max}, C_{min} izmaiņas procentos¹	Ieteikumi lietošanai kopā ar Stribild
Buprenorfīns/naloksons/ elvitegravīrs/kobicistats	Buprenorfīns: AUC: ↑ 35% C_{min}: ↑ 66% C_{max}: ↔ Naloksons: AUC: ↓ 28% C_{max}: ↓ 28% Kobicistats: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Elvitegravīrs: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔	Buprenorfīna/naloksona devas pielāgošana nav nepieciešama.
PERORĀLIE KONTRACEPCIJAS LĪDZEKĻI		
Drospirenona/etinilestradiols (3 mg/0,02 mg vienreizējā deva)/kobicistats (150 mg reizi dienā)	Nav pētīta mijiedarbība ar Stribild. <i>Paredzams</i> Drospirenona: AUC: ↑	Lietojot vienlaicīgi ar kobicistatu saturamā zālē, var pieaugt drospirenona koncentrācija plazmā. Iespējamās hiperkaliēmijas dēļ ieteicama klīniskā uzraudzība.
Norgestimāts (0,180/0,215 mg reizi dienā)/etinilestradiols (0,025 mg reizi dienā)/ elvitegravīrs (150 mg reizi dienā)/kobicistats (150 mg reizi dienā) ⁴	Norgestimāts: AUC: ↑ 126% C_{min}: ↑ 167% C_{max}: ↑ 108% Etinilestradiols: AUC: ↓ 25% C_{min}: ↓ 44% C_{max}: ↔ Elvitegravīrs: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔	Nepieciešams ievērot piesardzību, lietojot Stribild vienlaicīgi ar hormonālās kontracepcijas līdzekļi. Hormonālās kontracepcijas līdzeklim jāsaturs vismaz 30 µg etinilestradiola un progestagēnu drospirenonu vai norgestimātu vai pacientiem jālieto alternatīva uzticama kontracepcijas metode (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktā). Ievērojama progestagēna līmeņa pieauguma ilglaicīgais efekts nav zināms.
ANTIARITMISKIE LĪDZEKĻI		
Digoksīns (0,5 mg vienreizējā deva)/kobicistats (150 mg atkārtotas devas)	Digoksīns: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 41%	Lietojot digoksīnu kombinācijā ar Stribild, ieteicams uzraudzīt digoksīna līmeni.
Dizopiramīds Flekainīds Sistēmiskais lidokaīns Meksiletīns Propafenons	Nav pētīta mijiedarbība ne ar vienu no Stribild sastāvdaļām. Lietojot vienlaicīgi ar kobicistatu, var pieaugt šo antiaritmisko līdzekļu koncentrācija.	Lietojot vienlaicīgi ar Stribild, nepieciešama piesardzība un ieteicama klīniskā uzraudzība.
ANTIHIPERTENSĪVIE LĪDZEKĻI		
Metoprolols Timolols	Nav pētīta mijiedarbība ne ar vienu no Stribild sastāvdaļām. Lietojot vienlaicīgi ar kobicistatu, var pieaugt beta-blokatoru koncentrācija.	Lietojot šīs zāles vienlaicīgi ar Stribild, ieteicama klīniskā uzraudzība un var būt nepieciešama devas samazināšana.

Zāles pēc terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C_{max}, C_{min} izmaiņas procentos¹	Ieteikumi lietošanai kopā ar Stribild
Amlodipīns Diltiazēms Felodipīns Nikardipīns Nifedipīns Verapamils	Nav pētīta mijiedarbība ne ar vienu no Stribild sastāvdaļām. Lietojot vienlaicīgi ar kobicistatu, var pieaugt kalcija kanālu blokatoru koncentrācija.	Lietojot šīs zāles vienlaicīgi ar Stribild, ieteicama terapeitiskās iedarbības un nevēlamo blakusparādību klīniskā uzraudzība.
ENDOTELĪNA RECEPTORU ANTAGONISTI		
Bosentāns	Nav pētīta mijiedarbība ne ar vienu no Stribild sastāvdaļām. Šo zāļu un Stribild vienlaicīga lietošana var samazināt elvitegravīra un/vai kobicistata koncentrāciju, tādējādi izraisot zāļu terapeitiskās iedarbības zudumu un rezistences attīstību.	Var apsvērt alternatīvu endotelīna receptoru antagonistu lietošanu.
ANTIKOAGULANTI		
Dabigatrāns	Nav pētīta mijiedarbība ne ar vienu no Stribild sastāvdaļām. Lietojot vienlaicīgi ar Stribild, var pieaugt dabigatrāna koncentrācija plazmā, radot efektu, kas līdzīgs citu spēcīgu P–p inhibitoru izraisītajam efektam.	Stribild vienlaicīga lietošana ar dabigatrānu ir kontrindicēta.
Apiksabāns Rivaroksabāns Edoksabāns	Nav pētīta mijiedarbība ne ar vienu no Stribild sastāvdaļām. Lietojot vienlaicīgi ar Stribild, var pieaugt DOAC koncentrācija plazmā, kas var radīt paaugstinātu asiņošanas risku.	Stribild lietošana vienlaicīgi ar apiksabānu, rivaroksabānu vai edoksabānu nav ieteicama.
Varfarīns	Nav pētīta mijiedarbība ne ar vienu no Stribild sastāvdaļām. Lietojot vienlaicīgi ar Stribild, var mainīties varfarīna koncentrācija.	Lietojot vienlaicīgi ar Stribild, ieteicams uzraudzīt starptautisko standartizēto koeficientu (<i>international normalised ratio, INR</i>). INR jāturpina uzraudzīt arī pirmajās nedēļās pēc Stribild terapijas pārtraukšanas.
ANTIAGREGANTI		
Klopidogrels	Nav pētīta mijiedarbība ne ar vienu no Stribild sastāvdaļām. Paredzams, ka klopidogrela lietošana un kobicistata vienlaicīga lietošana samazinās klopidogrela aktīvā metabolīta koncentrāciju plazmā, kas var mazināt klopidogrela antiagreganta darbību.	Vienlaicīga klopidogrela un Stribild lietošana nav ieteicama.
Prasugrels	Nav pētīta mijiedarbība ne ar vienu no Stribild sastāvdaļām. Nav sagaidāms, ka Stribild būtu klīniski nozīmīga ietekme uz prasugrela aktīvā metabolīta koncentrāciju plazmā.	Prasugrela devas pielāgošana nav nepieciešama.

Zāles pēc terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C _{max} , C _{min} izmaiņas procentos ¹	Ieteikumi lietošanai kopā ar Stribild
ANTI-KONVULSANTI		
Karbamazepīns (200 mg divas reizes dienā)/elvitegravīrs (150 mg reizi dienā)/kobicistats (150 mg reizi dienā)	Vienlaicīga lietošana ar karbamazepīnu – spēcīgu CYP3A induktoru, var ievērojami samazināt kobicistata un elvitegravīra koncentrāciju plazmā, tādējādi izraisot zāļu terapeitiskās iedarbības zudumu un rezistences attīstību. Karbamazepīns: AUC: ↑ 43% C_{min}: ↑ 51% C_{max}: ↑ 40% Elvitegravīrs: AUC: ↓ 69% C_{min}: ↓ 97% C_{max}: ↓ 45% Kobicistats: AUC: ↓ 84% C_{min}: ↓ 90% C_{max}: ↓ 72% Karbamazepīna-10,11-epoksīds: AUC: ↓ 35% C_{min}: ↓ 41% C_{max}: ↓ 27%	Stribild lietošana vienlaicīgi ar karbamazepīnu, fenobarbitālu vai fenitoīnu ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktā).
INHALĒJAMIE BETA-AGONISTI		
Salmeterols	Nav pētīta mijiedarbība ne ar vienu no Stribild sastāvdaļām. Vienlaicīga lietošana ar Stribild var palielināt salmeterola koncentrāciju plazmā un izraisīt nopietnas un/vai dzīvībai bīstamas reakcijas.	Vienlaicīga salmeterola un Stribild lietošana nav ieteicama.
HMG CO-A REDUKTĀZES INHIBITORI		
Rosuvastatīns (10 mg vienreizējā deva)/elvitegravīrs (150 mg vienreizējā deva)/kobicistats (150 mg vienreizējā deva)	Elvitegravīrs: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Rosuvastatīns: AUC: ↑ 38% C_{min}: nav novērtēts C_{max}: ↑ 89%	Lietojot rosuvastatīnu kopā ar elvitegravīru un kobicistatu var novērot pārejošu rosuvastatīna koncentrācijas paaugstināšanos. Lietojot rosuvastatīnu kombinācijā ar Stribild, devas pielāgošana nav nepieciešama.
Atorvastatīns (10 mg vienreizējā deva)/elvitegravīrs (150 mg reizi dienā)/kobicistats (150 mg reizi dienā)/emtricitabīns (200 mg reizi dienā)/tenofovīra alafenamīds (10 mg reizi dienā)	Atorvastatīns: AUC: ↑160% C_{min}: NA C_{max}: ↑132% Elvitegravīrs: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔	Lietojot atorvastatīnu vienlaicīgi ar elvitegravīru un kobicistatu, var novērot atorvastatīna koncentrācijas paaugstināšanos. Atorvastatīna lietošana jāuzsāk ar mazāko iespējamo devu, un, lietojot vienlaicīgi ar Stribild, jāveic rūpīga uzraudzība.

Zāles pēc terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C_{max}, C_{min} izmaiņas procentos¹	Ieteikumi lietošanai kopā ar Stribild
Pitavastatīns	Nav pētīta mijiedarbība ne ar vienu no Stribild sastāvdaļām. Lietojot vienlaicīgi ar elvitegravīru un kobicistatu, var pieaugt pitavastatīna koncentrācija.	Lietojot Stribild vienlaicīgi ar pitavastatīnu, nepieciešams ievērot piesardzību.
Pravastatīns Fluvastatīns	Nav pētīta mijiedarbība ne ar vienu no Stribild sastāvdaļām. Lietojot vienlaicīgi ar elvitegravīru un kobicistatu, sagaidāma pārejoša šo HMG Co-A reduktāzes inhibitoru koncentrācijas paaugstināšanās.	Lietojot vienlaicīgi ar Stribild, devu pielāgošana nav nepieciešama.
Lovastatīns Simvastatīns	Nav pētīta mijiedarbība ne ar vienu no Stribild sastāvdaļām.	Stribild lietošana vienlaicīgi ar lovastatīnu vai simvastatīnu ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktā).
<i>FOSFODIESTERĀZES-5 (PDE-5) INHIBITORI</i>		
Sildenafilis Tadalafilis Vardenafils	Nav pētīta mijiedarbība ne ar vienu no Stribild sastāvdaļām. PDE-5 inhibitori galvenokārt metabolizējas ar CYP3A starpniecību. Lietojot vienlaicīgi ar Stribild, var pieaugt sildenafilī un tadalafilī koncentrācija plazmā, tādējādi palielinot PDE-5 inhibitoru izraisīto blakusparādību risku.	Stribild lietošana vienlaicīgi ar sildenafilī plaušu hipertensijas ārstēšanai ir kontrindicēta. Lietojot Stribild vienlaicīgi ar tadalafilī plaušu hipertensijas ārstēšanai, nepieciešams ievērot piesardzību un var rasties nepieciešamība apsvērt devas samazināšanu. Lietojot šīs zāles vienlaicīgi ar Stribild erektilās disfunkcijas ārstēšanai, ieteicamā vienreizējā deva ir ne vairāk kā 25 mg sildenafilī 48 stundu laikā, ne vairāk kā 2,5 mg vardenafila 72 stundu laikā vai ne vairāk kā 10 mg tadalafilī 72 stundu laikā.
<i>ANTIDEPRESANTI</i>		
Escitaloprāms Trazodons	Nav pētīta mijiedarbība ne ar vienu no Stribild sastāvdaļām. Lietojot vienlaicīgi ar kobicistatu, var pieaugt trazodona koncentrācija.	Ieteicama rūpīga antidepresanta devas titrēšana un atbildes reakcijas uzraudzība.
<i>IMŪNSUPRESANTI</i>		
Ciklosporīns Sirolīms Takrolīms	Nav pētīta mijiedarbība ne ar vienu no Stribild sastāvdaļām. Lietojot vienlaicīgi ar kobicistatu, var pieaugt šo imūnsupresantu koncentrācija.	Lietojot vienlaicīgi ar Stribild, ieteicama terapeitiskās iedarbības uzraudzība.

Zāles pēc terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C_{max}, C_{min} izmaiņas procentos¹	Ieteikumi lietošanai kopā ar Stribild
NOMIERINOŠIE/MIEGA LĪDZEKĻI		
Buspirons Klorazepāts Diazepāms Estazolāms Flurazepāms Perorāli lietots midazolāms Triazolāms Zolpidēms	Nav pētīta mijiedarbība ne ar vienu no Stribild sastāvdaļām. Midazolāms un triazolāms galvenokārt metabolizējas ar CYP3A starpniecību. Vienlaicīga lietošana ar Stribild var palielināt šo zāļu koncentrāciju plazmā un izraisīt nopietnas un/vai dzīvībai bīstamas reakcijas.	Vienlaicīga Stribild un perorālā midazolāma un triazolāma lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktā). Citu nomierinošo/miega līdzekļu lietošanas gadījumā var būt nepieciešama devas samazināšana un ir ieteicama zāļu koncentrācijas uzraudzība.
PRETPODAGRAS LĪDZEKĻI		
Kolhicīns	Nav pētīta mijiedarbība ne ar vienu no Stribild sastāvdaļām. Vienlaicīga lietošana ar Stribild var palielināt šo zāļu koncentrāciju plazmā.	Var būt nepieciešama kolhicīna devas samazināšana. Nav ieteicama vienlaicīga Stribild un kolhicīna lietošana pacientiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem.

N/A = nav attiecināms

NA = nav aprēķināts

DOAC (*direct oral anticoagulant*) = tiešas darbības iekšķīgi lietojams antikoagulants

¹ Ja pieejami dati no zāļu mijiedarbības pētījumiem.

² Pētījumi tika veikti ar elvitegravīru, kas bija papildināts ar ritonavīru.

³ Šīs zāles ir vienā grupā, un tām ir līdzīga iespējamā mijiedarbība.

⁴ Pētījumā tika lietots Stribild.

⁵ Sofosbuvīra galvenais cirkulējošais metabolīts.

⁶ Pētījums veikts ar papildu voksilaprevīru 100 mg, lai sasniegtu voksilaprevīra iedarbību, kas paredzama HCV inficētiem pacientiem.

⁷ Pētījums veikts ar emtricitabīnu/rilpivirīnu/tenofovīra disoproksilu + darunavīru (800 mg) + ritonavīru (100 mg).

⁸ Pētījums veikts ar elvitegravīra/kobicistata/emtricitabīna/tenofovīra alafenamīda fiksētu devu kombinācijas tableti.

Pētījumi, kas veikti ar citām zālēm

Pamatojoties uz zāļu mijiedarbības pētījumiem, kas veikti ar Stribild sastāvdaļām, nav novērota un nav sagaidāma klīniski nozīmīga mijiedarbība starp Stribild sastāvdaļām un šādām zālēm: entekavīru, famciklovīru, famotidīnu, omeprazolu, ribavirīnu un sertralīnu.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietēm reproduktīvā vecumā/ kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Stribild lietošanas laikā jālieto efektīva kontracepcijas metode (skatīt 4.5. apakšpunktā).

Grūtniecība

Dati par Stribild lietošanu sievietēm grūtniecības laikā ir ierobežoti (mazāk nekā 300 grūtniecības iznākumu) vai nav pieejami. Tomēr liels datu apjoms (vairāk nekā 1000 grūtniecības iznākumu) sieviešu grūtniecības laikā neuzrāda ar emtricitabīnu un tenofovīra disoproksilu saistītas malformācijas vai toksisku ietekmi uz augli/jaundzimušo.

Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi saistītu ar reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktā).

Ir pierādīts, ka ārstēšana ar kobicistatu un elvitegravīru grūtniecības otrajā un trešajā trimestrī izraisa elvitegravīra iedarbības samazināšanos (skatīt 5.2. apakšpunktu). Kobicistata līmenis samazinās un tā pastiprinošā iedarbība var nebūt pietiekoša. Elvitegravīra iedarbības būtiska samazināšanās var izraisīt viroloģisku neveiksmi un paaugstinātu HIV infekcijas pārnesšanas risku no mātes bērnam. Tāpēc

terapiju ar Stribild nedrīkst uzsākt grūtniecības laikā, un sievietēm, kurām Stribild terapijas laikā iestājas grūtniecība, ir jāpāriet uz alternatīvu terapijas shēmu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai elvitegravīrs vai kobicistats izdalās cilvēka pienā. Ir pierādīts, ka emtricitabīns un tenofovīrs izdalās cilvēka pienā. Pētījumos ar dzīvniekiem novērots, ka elvitegravīrs, kobicistats un tenofovīrs izdalās pienā. Informācija par elvitegravīra, kobicistata emtricitabīna un tenofovīra disoproksila ietekmi uz jaundzimušajiem/zīdaiņiem nav pietiekama. Tāpēc Stribild nav ieteicams lietot barošanas ar krūti laikā.

Lai izvairītos no HIV pārnesšanas zīdaiņiem, sievietēm ar HIV nav ieteicams barot zīdaiņus ar krūti.

Fertilitāte

Nav pieejami dati par Stribild iedarbību uz fertilitāti cilvēkiem. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda kaitīgu elvitegravīra, kobicistata, emtricitabīna vai tenofovīra disoproksila ietekmi uz fertilitāti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Stribild neietekmē vai nenožīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr pacienti jāinformē, ka ārstēšanas laikā ar Stribild ziņots par reiboni, nogurumu un bezmiegu.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk ziņotās blakusparādības, kas tika atzītas par iespējami vai varbūtēji saistītām ar Stribild terapiju klīniskajos pētījumos 144 nedēļu laikā iepriekš neārstētiem pieaugušiem pacientiem, bija slikta dūša (16%) un caureja (12%).

Visbiežāk ziņotās Stribild blakusparādības klīniskajos pētījumos 48 nedēļu laikā pieaugušiem pacientiem ar vīrusu supresiju bija slikta dūša (3% līdz 5%) un nespēks (6%).

Retos gadījumos pacientiem, kuri tika ārstēti ar tenofovīra disoproksilu, tika ziņots par nieru darbības traucējumiem, nieru mazspēju un retākiem proksimālās nieru tubulopātijas notikumiem (tostarp Fankoni sindromu), kas reizēm izraisa kaulu bojājumus (reti veicinot lūzumus). Pacientiem, kuri lieto Stribild, ieteicama nieru darbības uzraudzīšana (skatīt 4.4. apakšpunktā).

Stribild terapijas pārtraukšana pacientiem, kuri vienlaicīgi inficēti ar HIV un HBV var būt saistīta ar smagu, akūtu hepatīta paasinājumu (skatīt 4.4. apakšpunktā).

Blakusparādību apkopojums tabulas veidā

3. fāzes klīniskajos pētījumos GS-US-236-0102 un GS-US-236-0103 novērotās Stribild nevēlamās blakusparādības un ar emtricitabīna un tenofovīra disoproksila lietošanu saistītās blakusparādības, pamatojoties uz klīniskiem pētījumiem un pāreģistrācijas pieredzi, lietojot kopā ar citām pretretrovīrusu zālēm, ir norādītas tālāk 2. tabulā atbilstoši ķermeņa orgānu sistēmu klasifikācijai un lielākajam sastopamības biežumam. Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā. Biežums definēts kā ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$) vai reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$).

2. tabula. Ar Stribild lietošanu saistīto blakusparādību apkopojums tabulas veidā, pamatojoties uz 3. fāzes klīniskajos pētījumos GS-US-236-0102 un GS-US-236-0103 iegūto pieredzi un ar emtricitabīnu un tenofovēra disoprosila lietošanu saistīto blakusparādību apkopojums tabulas veidā, pamatojoties uz klīniskiem pētījumiem un pēcreģistrācijas pieredzi, lietojot kopā ar citām pretretrovīrusu zālēm

Sastopamības biežums	Blakusparādība
<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi:</i>	
Bieži:	neitropēnija ¹
Retāk:	anēmija ^{1,2}
<i>Imūnās sistēmas traucējumi:</i>	
Bieži:	alerģiska reakcija ¹
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi:</i>	
Ļoti bieži:	hipofosfatēmija ^{1,3}
Bieži:	hiperglikēmija ¹ , hipertrigliceridēmija ¹ , samazināta apetīte
Retāk:	hipokaliēmija ^{1,3}
Reti:	laktātacidoze ¹
<i>Psihiskie traucējumi:</i>	
Bieži:	bezmiegs, neparasti sapņi
Retāk:	domas par pašnāvību un pašnāvības mēģinājums (pacienti ar depresiju vai garīgiem traucējumiem anamnēzē), depresija
<i>Nervu sistēmas traucējumi:</i>	
Ļoti bieži:	galvassāpes, reibonis
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi:</i>	
Ļoti bieži:	caureja, vemšana, slikta dūša
Bieži:	paaugstināts amilāzes, tostarp aizkuņģa dziedzera amilāzes līmenis ¹ , paaugstināts lipāzes līmenis serumā ¹ , sāpes vēderā, dispepsija, aizcietējumi, vēdera uzpūšanās ¹ , gāzu uzkrāšanās
Retāk:	pankreatīts ¹
<i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi:</i>	
Bieži:	paaugstināts transamināžu līmenis ¹ , hiperbilirubinēmija ¹
Reti:	aknu steatoze ¹ , hepatīts ¹
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi:</i>	
Ļoti bieži:	izsitumi
Bieži:	vezikulobullozi izsitumi ¹ , pustulozi izsitumi ¹ , makulopapulāri izsitumi ¹ , nieze ¹ , nātrene ¹ , ādas krāsas pārmaiņas (pastiprināta pigmentācija) ^{1,2}
Retāk:	angioneirotiskā tūska ¹
<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi:</i>	
Ļoti bieži:	paaugstināts kreatīnkināzes līmenis ¹
	Bieži: samazināts kaulu minerālvielu blīvums
Retāk:	rabdomiolīze ^{1,3} , muskuļu vājums ^{1,3}
Reti:	osteomalācija (izpaužas kā kaulu sāpes, reti izraisot lūzumus) ^{1,3,5} , miopātija ^{1,3}
<i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi:</i>	
Bieži:	paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs ⁴
Retāk:	nieru mazspēja ⁴ , proksimāla nieru tubulopātija, tostarp iegūts Fankoni sindroms ⁴ , proteīnūrija
Reti:	akūta tubulāra nekroze ¹ , nefrīts (ieskaitot akūtu intersticiālu nefrītu) ^{1,5} , nefrogēniskais necukura diabēts ¹
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā:</i>	
Ļoti bieži:	astēnija ¹
Bieži:	sāpes ¹ , nespēks

¹ Šo blakusparādību nenovēroja Stribild 3. fāzes klīniskajos pētījumos, bet novēroja emtricitabīna vai tenofovēra disoprosila klīniskajos pētījumos vai pēcreģistrācijas pieredzē, lietojot kopā ar citām pretretrovīrusu zālēm.

² Bieži novēroja anēmiju un ļoti bieži – ādas krāsas pārmaiņas (pastiprināta pigmentācija), kad emtricitabīns tika ordinēts pediatrijas pacientiem.

³ Šī blakusparādība var būt proksimālas nieru tubulopātijas sekas. Uzskata, ka tai nav cēloniskas saistības ar tenofovēra disoprosila lietošanu, ja neattīstās šī slimība.

⁴ Sīkāku informāciju skatīt 4.8. apakšpunktā Atsevišķu blakusparādību apraksts.

⁵ Šo blakusparādību novēroja pēcreģistrācijas novērošanas laikā, lietojot emtricitabīnu vai tenofovēra disoprosilu, bet nenovēroja, lietojot emtricitabīnu randomizētos, kontrolētos klīniskajos pētījumos pieaugušajiem vai HIV klīniskajos pētījumos bērniem, vai lietojot tenofovēra disoprosilu randomizētos, kontrolētos klīniskajos pētījumos vai tenofovēra

disopoksila paplašinātas lietošanas programmā (*expanded access program*). Sastopamības biežuma kategorija tika iegūta, lietojot statistiskos aprēķinus, kam par pamatu lietots kopējais pacientu skaits, kuri tika pakļauti emtricitabīna iedarbībai randomizētos, kontrolētos klīniskajos pētījumos (n=1563) vai tenofovīra disopoksila iedarbībai randomizētos, kontrolētos klīniskajos pētījumos un paplašinātas lietošanas programmā (n = 7319).

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Nieru darbības traucējumi

Proksimāla nieru tubulopātija parasti uzsūcās vai uzlabojās pēc tenofovīra disopoksila terapijas pārtraukšanas. Tomēr dažiem pacientiem kreatinīna klīrensa samazinājums pilnībā neuzsūcās, neraugoties uz tenofovīra disopoksila terapijas pārtraukšanu. Pacientiem ar nieru darbības traucējumu risku (piemēram, pacientiem ar sākotnējiem nieru darbības riska faktoriem, progresējošu HIV-slimību vai pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem nefrotoksiskas zāles) ir paaugstināts risks sasniegt tikai daļēju nieru darbības traucējumu uzlabošanu, neraugoties uz tenofovīra disopoksila terapijas pārtraukšanu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Stribild klīniskajos pētījumos 144 nedēļu laikā 13 (1,9%) pacienti Stribild grupā (n = 701) un 8 (2,3%) pacienti ATV/r+FTC/tenofovīra disopoksila grupā (n = 355) pārtrauca pētījuma zāļu lietošanu nieru nevēlamo blakusparādību dēļ. 7 no šiem lietošanas pārtraukšanas gadījumiem Stribild grupā un 1 gadījums ATV/r+FTC/tenofovīra disopoksila grupā notika pirmajās 48 nedēļās. Stribild izraisītie nieru blakusparādību veidi atbilda pieredzei, kas iegūta pētījumos ar tenofovīra disopoksila fumarātu. Četriem (0,6%) Stribild lietotājiem novēroja laboratorijas rādītāju pārmaiņas, kas liecināja par proksimālas tubulopātijas attīstību, tāpēc Stribild lietošana tika pārtraukta pirmajās 48 nedēļās. Laika periodā no 48. nedēļas līdz 144. nedēļai netika saņemti ziņojumi par citiem proksimālas nieru tubulopātijas gadījumiem. Diviem no četriem pacientiem bija nieru darbības traucējumi (t.i., aprēķinātais kreatinīna klīrenss mazāks kā 70 ml/min) jau pētījuma sākumā. Pārtraucot Stribild lietošanu, proksimālai tubulopātijai atbilstošās laboratorijas rādītāju pārmaiņas šiem 4 pacientiem uzlabojās bez klīniski nozīmīgām sekām, tomēr ne visiem pacientiem tās pilnībā izzuda. Trīs (0,8%) pacientiem, kuri saņēma ATV/r+FTC/tenofovīra disopoksila, novēroja laboratorijas rādītāju pārmaiņas, kas liecināja par proksimālas nieru tubulopātijas attīstību, kā rezultātā pēc 96. nedēļas bija nepieciešama ATV/r+FTC/tenofovīra disopoksila pārtraukšana (skatīt 4.4. apakšpunktā).

Ir pierādīts, ka Stribild sastāvā esošais kobicistats samazina aprēķināto kreatinīna klīrensu, inhibējot kreatinīna tubulāro sekrēciju un neietekmējot nieru glomerulu funkciju. Pētījumos GS-US-236-0102 un GS-US-236-0103 novēroja aprēķinātā kreatinīna klīrensa samazināšanos drīz pēc Stribild lietošanas sākuma, bet vēlāk šis rādītājs stabilizējās. Vidējās aprēķinātās glomerulārās filtrācijas ātruma (GFĀ) izmaiņas pēc Kokrofta-Golta metodes pēc 144 ārstēšanas nedēļām bija $-14,0 \pm 16,6$ ml/min Stribild grupā, $-1,9 \pm 17,9$ ml/min EFV/FTC/tenofovīra disopoksila grupā un $-9,8 \pm 19,4$ ml/min ATV/r+FTC/tenofovīra disopoksila grupā.

Laktātacidoze

Ziņots par laktātacidozes gadījumiem, lietojot tenofovīra disopoksilu monoterapijā vai kombinācijā ar citiem pretretrovīrusu līdzekļiem. Pacientiem ar predisponējošiem faktoriem, piemēram, dekompensētu aknu slimību vai pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem zāles, par kurām zināms, ka tās izraisa laktātacidozi, tenofovīra disopoksila terapijas laikā ir paaugstināts smagas laktātacidozes rašanās risks, tai skaitā ar letālu iznākumu.

Vielmaiņas raksturlielumi

Pretretrovīrusu terapijas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Imūnsistēmas reaktivācijas sindroms

HIV inficētiem pacientiem, kuriem, uzsākot CART, ir smags imūndeficīts, var parādīties iekaisuma reakcija uz asimptomātiskiem vai esošiem oportūnistiskajiem patogēnajiem mikroorganismiem. Ziņots arī par autoimūniem traucējumiem (piemēram, Greivsa slimību un autoimūnu hepatītu), tomēr ziņots laiks līdz šādu traucējumu sākumam var būt atšķirīgs, un šie notikumi var veidoties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas (skatīt 4.4. apakšpunktā).

Osteonekroze

Zināts par osteonekrozes gadījumiem, īpaši pacientiem ar vispārzināmiem riska faktoriem, progresējošu HIV-slimību vai pakļautiem ilgstošai CART iedarbībai. Tās sastopamības biežums nav zināms (skatīt 4.4. apakšpunktā).

Pediatriskā populācija

Pētījumi ar Stribild

Stribild drošums ir vērtēts 50 HIV-1 inficētiem, iepriekš neārstētiem pediatrijas pacientiem vecumā no 12 līdz 18 gadiem 48 nedēļu ilgā, atklātā klīniskajā pētījumā (GS-US-236-0112, skatīt 5.1. apakšpunktu). Šajā pētījumā Stribild drošuma profils bija līdzīgs tam, ko novēroja pieaugušajiem (skatīt 4.8. apakšpunktu, *Blakusparādību kopsavilkums tabulas veidā*). No 50 pediatrijas pacientiem, kuri saņēma Stribild, vidējais KMB periodā no sākumstāvokļa līdz 48. nedēļai palielinājās par +0.68% attiecībā uz mugurkaula jostas daļu un par +0.77% attiecībā uz visu ķermeni, izņemot galvu. 48. nedēļā vidējās KMB Z rādītāju izmaiņas (pielāgojot pēc auguma un vecuma) bija -0,09 attiecībā uz mugurkaula jostas daļu un -0.12 attiecībā uz visu ķermeni, izņemot galvu.

Pētījumi ar emtricitabīnu

Ar emtricitabīna lietošanu saistīto nevēlamo blakusparādību novērtējums balstās uz novērojumiem trīs pediatrikajos pētījumos (n = 169), kuros bija iesaistīti iepriekš neārstēti (n = 123) un iepriekš ārstēti (n = 46) ar HIV inficēti bērni vecumā no 4 mēnešiem līdz 18 gadiem, kurus ārstēja ar emtricitabīnu kombinācijā ar citiem pretretrovīrusu līdzekļiem. Papildus pieaugušajiem novērotajām nevēlamajām blakusparādībām, salīdzinājumā ar pieaugušajiem pediatrijas pacientiem klīniskajos pētījumos biežāk tika novērota anēmija (9,5%) un ādas krāsas izmaiņas (31,8%) (skatīt 4.8 apakšpunktu *Blakusparādību kopsavilkums tabulas veidā*).

Pētījumi ar tenofovīra disoprosilu

Ar tenofovīra disoprosila lietošanu saistīto nevēlamo blakusparādību novērtējums balstās uz diviem randomizētiem pētījumiem (GS-US-104-0321 un GS-US-104-0352) ar 184 HIV-1 inficētiem pediatrijas pacientiem (vecumā no 2 līdz 18 gadiem), kuri 48 nedēļas tika ārstēti ar tenofovīra disoprosilu (n = 93) vai placebo/citām aktīvās vielas zālēm (n = 91) kombinācijā ar citiem pretretrovīrusu līdzekļiem (skatīt 5.1. apakšpunktu). Nevēlamās blakusparādības pediatrijas pacientiem, kurus ārstēja ar tenofovīra disoprosilu, atbilda tām, ko pētījumos ar tenofovīra disoprosilu novēroja pieaugušajiem (skatīt 4.8 apakšpunktu *Blakusparādību kopsavilkums tabulas veidā* un 5.1. apakšpunktu).

Pediatrijas pacientiem ir konstatēta KMB samazināšanās. Attiecībā uz HIV-1 inficētiem pusaudžiem (vecumā no 12 līdz 18 gadiem) KMB Z rādītāji pacientiem, kuri saņēma tenofovīra disoprosilu, bija zemāki nekā pacientiem, kuri saņēma placebo. Attiecībā uz HIV-1 inficētiem bērniem (vecumā no 2 līdz 15 gadiem) KMB Z rādītāji pacientiem, kuri pārgāja uz tenofovīra disoprosila terapiju, bija zemāki nekā pacientiem, kuri turpināja ārstēšanas režīmu ar stavudīnu vai zidovudīnu saturošām zālēm (skatīt 4.4. un 5.1 apakšpunktu).

Pētījuma GS-US-104-0352 ietvaros 89 pediatrijas pacienti ar mediānas vecumu 7 gadi (diapazons 2 līdz 15 gadi) lietoja tenofovīra disoprosilu 331 nedēļu (mediānas rādītājs). Astoņi no 89 (9,0%) pacientiem pārtrauca pētāmo zāļu lietošanu nevēlamu nieru blakusparādību dēļ. Pieciem pacientiem (5,6%) laboratorijas testu rezultāti bija klīniski atbilstoši proksimālai nieru tubulopātijai, un 4 no tiem pārtrauca tenofovīra disoprosila lietošanu. Septiņiem pacientiem aprēķinātā glomerulārās filtrācijas ātruma (GFĀ) vērtības bija no 70 līdz 90 ml/min/1,73 m². No šiem pacientiem 3 pacientiem terapijas laikā novēroja klīniski nozīmīgu aprēķinātā GFĀ samazinājumu, kas uzlabojās pēc tenofovīra disoprosila terapijas pārtraukšanas.

Bērniem līdz 12 gadu vecumam nav pietiekami dati par drošumu. Šai populācijai Stribild lietošana nav ieteicama (skatīt 4.2. apakšpunktā).

Citas īpašas pacientu grupas

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Tā kā tenofovīra disoproksils var izraisīt nieru toksicitāti, pieaugušiem pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, kuri ārstēšanā saņem Stribild, ir ieteicama stingra nieru darbības uzraudzība (skatīt 4.2., 4.4. un 5.2. apakšpunktā). Stribild nav ieteicams lietot bērniem ar nieru darbības traucējumiem (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Hepatīta paasināšanās pēc ārstēšanas pārtraukšanas

HIV inficētiem pacientiem ar vienlaicīgu HBV infekciju hepatīta klīniskie un laboratoriskie rādītāji atjaunojās pēc ārstēšanas pārtraukšanas (skatīt 4.4. apakšpunktā).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontakttinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Ja notiek pārdozēšana, jāuzrauga, vai pacientam nerodas toksicitātes pazīmes (skatīt 4.8. apakšpunktā), un nepieciešamības gadījumā jāveic standarta uzturoša ārstēšana.

Nav noteikts specifisks antidots Stribild pārdozēšanas gadījumā. Tā kā elvitegravīrs un kobicistats izteikti saistās ar plazmas proteīniem, nepastāv liela iespēja, ka elvitegravīru un kobicistatu lielā apmērā izdalīs ar hemodialīzi vai peritoneālo dialīzi. Līdz 30% emtricitabīna devas un aptuveni 10% tenofovīra devas var izvadīt ar hemodialīzi. Nav zināms, vai emtricitabīnu un tenofovīru var izvadīt ar peritoneālo dialīzi.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretvīrusu līdzekļi sistēmiskai lietošanai; pretvīrusu līdzekļi HIV infekcijas ārstēšanai, kombinācijas. ATK kods: J05AR09

Darbības mehānisms un farmakodinamiskā iedarbība

Elvitegravīrs ir HIV-1 integrāzes ķēdes pārvietošanas inhibitors (*integrase strand transfer inhibitor, INSTI*). Integrāze ir HIV-1 kodēts enzīms, kas nepieciešams vīrusu replikācijai. Integrāzes inhibīcija novērš HIV-1 DNS integrāciju saimnieka DNS, bloķējot HIV-1 provīrusa veidošanos un vīrusa infekcijas izplatīšanos.

Kobicistats ir selektīvs, uz mehānismu balstīts CYP3A apakšgrupas citohroma P450 inhibitors. Kobicistats inhibē CYP3A mediēto metabolismu un palielina CYP3A substrātu, piemēram, elvitegravīra, sistēmisko iedarbību, ja CYP3A atkarīga metabolisma dēļ ir ierobežota biopieejamība un saīsināts eliminācijas pusperiods.

Emtricitabīns ir citidīna nukleozīdu analogs. *In vivo* tenofovīra disoproksils tiek pārvērsts par tenofovīru, adenoīna monofosfāta nukleozīdu monofosfāta (nukleotīda) analogu. Gan emtricitabīnam, gan tenofovīram piemīt specifiska iedarbība pret cilvēka imūndeficīta vīrusu (HIV-1 un HIV-2) un B hepatīta vīrusu.

Emtricitabīnu un tenofovīru fosforilē šūnu enzīmi, veidojot attiecīgi emtricitabīna trifosfātu un tenofovīra difosfātu. *In vitro* pētījumi liecina, ka gan emtricitabīnu, gan tenofovīru var pilnībā

fosforilēt, kombinējot tos šūnās. Emtricitabīna trifosfāts un tenofovīra difosfāts konkurējoši inhibē HIV-1 reverso transkriptāzi, pārtraucot DNS ķēdi.

Gan emtricitabīns, gan tenofovīra difosfāts ir vāji zīdītāju DNS polimerāzes inhibitori, un *in vitro* un *in vivo* nav iegūti pierādījumi toksiskai ietekmei uz mitohondrijiem.

Pretvīrusu aktivitāte *in vitro*

Divu zāļu kombinācijas un trīs zāļu kombinācijas (elvitegravīrs, emtricitabīns un tenofovīrs) uzrādīja sinerģisku iedarbību šūnu kultūrā. Pētījumos elvitegravīra, emtricitabīna un tenofovīra sinerģiskā pretvīrusu iedarbība saglabājās arī kobicistata klātbūtnē. Nevienai no šīm kombinācijām netika novērots antagonisms.

Elvitegravīra pretvīrusu aktivitāte pret laboratorijā un klīniski iegūtiem HIV-1 izolātiem tika novērtēta limfoblastoīdu šūnās, monocītu/makrofāgu šūnās un perifēro asiņu limfocītos. Elvitegravīra 50% efektīvās koncentrācijas (EC_{50}) vērtības bija robežās no 0,02 līdz 1,7 nM. Elvitegravīrs uzrādīja pretvīrusu aktivitāti šūnu kultūrā pret HIV-1 A, B, C, D, E, F, G un O apakštipiem (EC_{50} vērtības robežās no 0,1 līdz 1,3 nM) un arī pret HIV-2 (EC_{50} vērtība 0,53 nM).

Kobicistats neuzrāda anti-HIV aktivitāti, kā arī nekavē un nepastiprina elvitegravīra, emtricitabīna vai tenofovīra pretvīrusu iedarbību.

Emtricitabīna pretvīrusu aktivitāte pret laboratorijā un klīniski iegūtiem HIV-1 izolātiem tika novērtēta limfoblastoīdu šūnu līnijās, MAGI-CCR5 šūnu līnijā un perifēro asiņu mononukleārajās šūnās. Emtricitabīna 50% EC_{50} vērtības bija robežās no 0,0013 līdz 0,64 μ M. Emtricitabīns uzrādīja pretvīrusu aktivitāti šūnu kultūrā pret HIV-1 A, B, C, D, E, F un G apakštipiem (EC_{50} vērtības robežās no 0,007 līdz 0,075 μ M) un arī pret specifiskiem HIV-2 celmiem (EC_{50} vērtības robežās no 0,007 līdz 1,5 μ M).

Tenofovīra pretvīrusu aktivitāte pret HIV-1 laboratorijas un klīniski iegūtiem izolātiem tika novērtēta limfoblastoīdu šūnu līnijās, primārās monocītu/makrofāgu šūnās un perifēro asiņu limfocītos. Tenofovīra EC_{50} vērtības bija robežās no 0,04 līdz 8,5 μ M. Tenofovīrs uzrādīja pretvīrusu aktivitāti šūnu kultūrā pret HIV-1 A, B, C, D, E, F, G un O apakštipiem (EC_{50} vērtības robežās no 0,5 līdz 2,2 μ M) un arī pret specifiskiem HIV-2 celmiem (EC_{50} vērtības robežās no 1,6 līdz 5,5 μ M).

Rezistence

Šūnu kultūra

Rezistence pret emtricitabīnu vai tenofovīru novērota *in vitro* un HIV-1 no dažiem pacientiem reversās transkriptāzes M184V vai M184I emtricitabīna rezistences substitūciju veidošanās dēļ vai reversās transkriptāzes K65R tenofovīra rezistences substitūcijas veidošanās dēļ. Turklāt K70E substitūcija HIV-1 reversajā transkriptāzē ir klīniski tenofovīra disoproksila izvēlēta, kā rezultātā rodas zema līmeņa samazināta jutība pret abakavīru, emtricitabīnu, tenofovīru un lamivudīnu.

Pret emtricitabīnu rezistenti vīrusi ar M184V/I substitūciju bija krusteniski rezistenti pret lamivudīnu, bet saglabāja jutību pret didanozīnu, stavudīnu, tenofovīru un zidovudīnu. K65R substitūciju var izolēt arī ar abakavīru, stavudīnu vai didanozīnu, un tas izraisa samazinātu jutību pret šiem līdzekļiem, kā arī pret lamivudīnu, emtricitabīnu un tenofovīru. Tenofovīra disoproksilu nevajadzētu lietot pacientiem, kuriem ir HIV-1 celmi ar K65R substitūciju.

Pacientiem, kuriem HIV-1 bija trīs vai vairāk timidīna analogu saistītas mutācijas (*thymidine-analogue associated mutations*, TAMs), kas bija vai nu M41L, vai L210W reversās transkriptāzes mutācija, konstatēja samazinātu jutību pret tenofovīra disoproksilu.

Šūnu kultūrā tika izdalīti HIV-1 izolāti ar samazinātu jutību pret elvitegravīru. Samazināta jutība pret elvitegravīru visbiežāk bija saistīta ar T66I, E92Q un Q148R integrāzes substitūcijām. Izolētajā šūnu kultūrā tika konstatētas arī citas integrāzes substitūcijas – H51Y, F121Y, S147G, S153Y, E157Q un

R263K. HIV-1 ar T66A/K, Q148H/K un N155H substitūcijām, kas bija izolētas pret raltegravīru, uzrādīja krustenisku rezistenci pret elvitegravīru. Primārās mutācijas, kas saistītas ar raltegravīru/elvitegravīru, atsevišķu mutāciju veidā neietekmē jutību pret dolutegravīru *in vitro*, un eksperimentos ar vietas noteiktiem mutantiem, papildinot ar sekundārām mutācijām (izņemot Q148), netika novērotas būtiskas izmaiņas.

HIV-1 *in vitro* netika novērota rezistences veidošanās pret kobicistatu, jo tam nepiemīt pretvīrusu aktivitāte.

Tika atklāta nozīmīga krusteniskā rezistence starp vairumu HIV-1 izolātu, kas rezistenti pret elvitegravīru, un raltegravīru, kā arī starp izolātiem, kas rezistenti pret emtricitabīnu, un lamivudīnu. Pacientu, kuri bijuši pret Stribild terapiju nejutīgi un kuriem bija HIV-1 ar tikko radušos Stribild rezistences substitūciju, organismā esošais vīruss saglabāja jutību pret visiem PI, NNRTI un vairumu citu NRTI.

Iepriekš neārstēti pacienti

Veicot apkopoto datu analīzi ar pretretrovīrusu terapiju iepriekš neārstētiem pacientiem, kuri saņēma Stribild 3. fāzes pētījumos GS-US-236-0102 un GS-US-236-0103 līdz 144. nedēļai, tika noteikts plazmas HIV-1 izolātu genotips visiem pacientiem ar apstiprinātu viroloģisko neveiksmi vai HIV-1 RNS > 400 kopijām/ml viroloģiskās neveiksmes gadījumā, 48. nedēļā, 96. nedēļā, 144. nedēļā vai ja agrīni tika pārtraukta pētījumu zāļu lietošana. Pētījuma 144. nedēļā viena vai vairākas ar primāru elvitegravīra, emtricitabīna vai tenofovīra rezistenci saistītās substitūcijas tika novērotas 18 no 42 pacientiem ar izvērtējamiem genotipa datiem no sapārotiem sākotnējā stāvokļa un Stribild terapijas neveiksmes izolātiem (2,6%, 18/701 pacienta). No 18 pacientiem, kuriem radās vīrusa rezistence, 13 pacientiem šī rezistence attīstījās līdz 48. nedēļai, 3 pacientiem šī rezistence attīstījās no 48. nedēļas līdz 96. nedēļai, un 2 pacientiem šī rezistence attīstījās no 96. līdz 144. ārstēšanas nedēļai.

Substitūcijas bija reversās transkriptāzes M184V/I (n = 17) un K65R (n = 5) substitūcijas un integrāzes E92Q (n = 9), N155H (n = 5), Q148R (n = 3), T66I (n = 2) un T97A (n = 1) substitūcijas. Citas integrāzes substitūcijas, kas tika novērotas papildu primārai INSTI rezistences substitūcijai, bija H51Y, L68V, G140C, S153A, E157Q un G163R, katra pa vienai reizei. Vairumam pacientu, kuriem attīstījās rezistences substitūcijas pret elvitegravīru, izveidojās rezistences substitūcijas gan pret emtricitabīnu, gan elvitegravīru. Izolātu fenotipa analīzē pacientiem populācijā, kurā tika pētīta rezistences attīstība, 13 (31%) pacientiem bija HIV-1 izolāti ar samazinātu jutību pret elvitegravīru, 17 (40%) pacientiem – ar samazinātu jutību pret emtricitabīnu un 2 (5%) pacientiem – ar samazinātu jutību pret tenofovīru.

Pētījuma GS-US-236-0103 sākuma stāvoklī 27 Stribild pacientiem HIV-1 tika konstatētas ar NNRTI saistītas K103N reversās transkriptāzes substitūcijas. Viņiem veiksmīga viroloģiskā atbildes reakcija tika novērota līdzīgi bieži (82% 144. nedēļā) kā vispārējā populācijā (78%) un viņu HIV-1 neattīstījās rezistence pret elvitegravīru, emtricitabīnu vai tenofovīru.

Pacienti ar vīrusu supresiju

Klīniskajos pētījumos pacientiem ar vīrusu supresiju, kuriem nomainīja režīmu, kas saturēja ar ritonavīru papildinātu proteāzes inhibitoru (PI+RTV) (pētījums GS-US-236-0115), NNRTI (pētījums GS-US-236-0121) vai raltegravīru (RAL) (pētījums GS-US-236-0123), neattīstījās rezistence pret Stribild.

Divdesmit šo pētījumu pacientiem, kuriem terapiju nomainīja uz Stribild, pirms sākotnējās pretretrovīrusu terapijas uzsākšanas tika konstatēta ar NNRTI saistītā K103N substitūcija vēsturiskajā genotipā. Astoņpadsmit no šiem 20 pacientiem vīrusu supresija saglabājās 48 nedēļas. Protokola pārkāpumu dēļ divi pacienti ar vēsturiskām K103N substitūcijām priekšlaicīgi pārtrauca pētījumu ar HIV-1 RNS < 50 kopijām/ml.

Klīniskā pieredze

Stribild efektivitāte HIV-1 inficētiem iepriekš neārstētiem pieaugušiem pacientiem ir pamatota ar datiem no diviem 144 nedēļas ilgām, randomizētiem, dubultakliem, aktīvi kontrolētiem 3. fāzes

pētījumiem GS-US-236-0102 un GS-US-236-0103 (n = 1 408). Stribild efektivitāte HIV-1 inficētiem pieaugušiem pacientiem ar vīrusu supresiju ir pamatota ar datiem no diviem 48 nedēļas ilgiem, randomizētiem, atklātiem pētījumiem (pētījums GS-US-236-0115 un GS-US-236-0121) un vienas grupas atklāta pētījuma (pētījums GS-US-236-0123) (n = 910; 628 saņēma Stribild).

Iepriekš neārstēti HIV-1 inficēti pieaugušie pacienti

Pētījumā GS-US-236-0102 HIV-1 inficēti, iepriekš ar pretretrovīrusu terapiju neārstēti pieauguši pacienti saņēma Stribild vienu reizi dienā vai EFV/FTC/tenofovīra disopoksila fiksētu devu kombināciju vienu reizi dienā. Pētījumā GS-US-236-0103 HIV-1 inficēti, iepriekš ar pretretrovīrusu terapiju neārstēti pieauguši pacienti saņēma Stribild vienu reizi dienā vai ar ritonavīru papildināto atazanavīru (ATV/r) plus emtricitabīna (FTC)/tenofovīra disopoksila fiksētu devu kombināciju. Abos pētījumos 48. nedēļā tika novērtēta viroloģiskā atbildes reakcija abās ārstēšanas grupās. Tika uzskatīts, ka viroloģiskā atbildes reakcija ir sasniegta, ja vīrusu slodze nebija nosakāma (< 50 HIV-1 RNS kopijas/ml, momentieskata analīze).

Sākuma stāvokļa raksturojums un pētījumu GS-US-236-0102 un GS-US-236-0103 ārstēšanas iznākumi ir norādīti attiecīgi 3. un 4. tabulā.

3. tabula. Demogrāfiskais un sākuma stāvokļa raksturojums iepriekš ar pretretrovīrusu terapiju neārstētiem HIV-1 inficētiem pieaugušiem pacientiem pētījumā GS-US-236-0102 un GS-US-236-0103

	Pētījums GS-US-236-0102		Pētījums GS-US-236-0103	
	Stribild n = 348	EFV/FTC/ tenofovīra disoproksils n = 352	Stribild n = 353	ATV/r + FTC/tenofovīra disoproksils n = 355
Demogrāfiskais raksturojums				
Vidējais vecums, gados (diapazons)	38,0 (18-67)		38,0 (19-72)	
Dzimums				
Vīrietis	89%		90%	
Sieviete	11%		10%	
Etniskā piederība				
Baltais	63%		74%	
Melnādainais/Afroamerikānis	28%		17%	
Aziāts	2%		5%	
Citi	7%		4%	
Slimības raksturojums sākuma stāvoklī ^a				
Vidējais HIV-1 RNS daudzums plazmā sākuma stāvoklī (diapazons), log ₁₀ kopijas/ml	4,8 (2,6-6,5)		4,8 (1,7-6,6)	
Procentuālais pacientu daudzums ar vīrusu slodzi > 100 000 kopijas/ml	33		40	
Vidējais CD4+ šūnu skaits sākuma stāvoklī (diapazons), x 10 ⁶ šūnas/l	386 (3-1 348)		370 (5-1 132)	
Procentuālais pacientu daudzums, kuriem CD4+ šūnu skaits < 200 šūnas/mm ³	13		13	

a Abos pētījumos pacienti tika stratificēti, pamatojoties uz HIV-1 RNS daudzumu sākuma stāvoklī.

4. tabula. Pētījuma GS-US-236-0102 un GS-US-236-0103 randomizētās ārstēšanas viroloģiskais iznākums 48. nedēļā (momentieskata analīze)^a un 144. nedēļā^b

	48. nedēļa				144. nedēļa			
	Pētījums GS-US-236-0102		Pētījums GS-US-236-0103		Pētījums GS-US-236-0102		Pētījums GS-US-236-0103	
	Stribild n = 348	EFV/ FTC/ tenofovīra disoprosils n = 352	Stribild n = 353	ATV/r + FTC/ tenofovīra disoprosils n = 355	Stribild n = 348	EFV/ FTC/ tenofovīra disoprosils n = 352	Stribild n = 353	ATV/r + FTC/ tenofovīra disoprosils n = 355
Veiksmīgs viroloģiskais iznākums HIV-1 RNS < 50 kopijas/ml	88%	84%	90%	87%	80%	75%	78%	75%
Ārstēšanas atšķirība	3,6% (95% TI = -1,6%, 8,8%)		3,0% (95% TI = -1,9%, 7,8%)		4,9% (95% TI = -1,3%, 11,1%)		3,1% (95% TI = -3,2%, 9,4%)	
Viroloģiskā neveiksme^c	7%	7%	5%	5%	7%	10%	8%	7%
Nav datu par viroloģisko iznākumu 48. nedēļas vai 144. nedēļas logā								
Pārtraukta pētījumu zāļu lietošana blakusparādības vai nāves dēļ ^d	3%	5%	3%	5%	6%	8%	6%	8%
Pārtraukta pētījumu zāļu lietošana citu iemeslu dēļ, un pēdējos pieejamajos datos HIV-1 RNS < 50 kopijas/ml ^e	2%	3%	2%	3%	5%	7%	8%	9%
Trūkst datu par laika logu, bet pētījuma zāles tika lietotas	0%	0%	0%	0%	1%	0%	1%	1%

a 48. nedēļas logs ilgst no 309. līdz 378. dienai (ieskaitot).

b 144. nedēļas logs ilgst no 967. līdz 1 050. dienai (ieskaitot).

c Ietver pacientus, kuriem vīrusa slodze bija ≥ 50 kopijas/ml 48. nedēļas vai 144. nedēļas logā, pacientus, kuri priekšlaicīgi pārtrauca ārstēšanu efektivitātes trūkuma vai zuduma dēļ, un pacientus, kuri pārtrauca ārstēšanu citu iemeslu, nevis blakusparādību, nāves vai efektivitātes trūkuma vai zuduma dēļ un kuriem ārstēšanas pārtraukšanas brīdī vīrusu slodze bija ≥ 50 kopijas/ml.

d Ietver pacientus, kuri pārtrauca ārstēšanu blakusparādību vai nāves dēļ jebkurā laika punktā no 1. dienas līdz laika logam, ja nav datu par viroloģisko atbildi pēc ārstēšanas norādītajā laika logā.

e Ietver pacientus, kuri pārtrauca ārstēšanu citu iemeslu, nevis blakusparādību, nāves vai efektivitātes trūkuma vai zuduma dēļ, piemēram, piekrišanas atsaukšanas, novērošanas pārtraukšanas dēļ utt.

Stribild atbilda līdzvērtīguma kritērijiem, vērtējot spēju sasniegt HIV-1 RNS < 50 kopijas/ml un salīdzinot ar efavirenu/emtricitabīnu/tenofovīra disoprosilu un atazanavīru/ritonavīru + emtricitabīnu/tenofovīra disoprosilu.

Pētījumā GS-US-236-0102 vidējais CD4⁺ šūnu skaita pieaugums no sākuma stāvokļa līdz 48. nedēļai bija 239 šūnas/mm³ Stribild lietotājiem un 206 šūnas/mm³ EFV/FTC/tenofovīra disoprosila lietotāju grupā. Vidējais CD4⁺ šūnu skaita pieaugums no sākuma stāvokļa līdz 144. nedēļai bija 321 šūnas/mm³ Stribild lietotājiem un 300 šūnas/mm³ EFV/FTC/tenofovīra disoprosila lietotāju

grupā. Pētījumā GS-US-236-0103 vidējais CD4+ šūnu skaita pieaugums no sākuma stāvokļa līdz 48. nedēļai bija 207 šūnas/mm³ Stribild lietotājiem un 211 šūnas/mm³ ATV/r+FTC/tenofovīra disoproksila lietotāju grupā. Vidējais CD4+ šūnu skaita pieaugums no sākuma stāvokļa līdz 144. nedēļai bija 280 šūnas/mm³ Stribild lietotājiem un 293 šūnas/mm³ ATV/r+FTC/tenofovīra disoproksila lietotāju grupā.

HIV-1 inficēti pacienti ar vīrusu supresiju

Pētījumā GS-US-236-0115 un pētījumā GS-US-236-0121 drīkstēja piedalīties pacienti, kas saņēma vai nu pirmo, vai otro pretretrovīrusu terapijas režīmu, kuriem iekļaušanas brīdī vai anamnēzē nebija viroloģiskās neveiksmes, kuriem iekļaušanas brīdī vai anamnēzē nebija rezistences pret Stribild pretretrovīrusu sastāvdaļām un kuriem vismaz sešus mēnešus pirms skrīninga saglabājās vīrusu supresija, lietojot PI+RTV vai NNRTI kombinācijā ar FTC/tenofovīra disoproksilu (HIV-1 RNS < 50 kopijas/ml). Pacienti tika randomizēti attiecībā 2:1 vai nu grupā, kurai terapiju nomainīja uz Stribild, vai arī grupā, kas turpināja sākotnējo pretretrovīrusu terapijas režīmu (SBR) 48 nedēļas. Pētījumā GS-US-236-0115 veiksmīga viroloģiskā iznākuma biežums bija šāds: Stribild 93,8% (272 no 290 pacientiem); SBR 87,1% (121 no 139 pacientiem). Vidējais CD4+ šūnu skaita pieaugums no sākuma stāvokļa līdz 48. nedēļai bija 40 šūnas/mm³ Stribild lietotājiem un 32 šūnas/mm³ PI+RTV+FTC/tenofovīra disoproksila lietotāju grupā. Pētījumā GS-US-236-0121 veiksmīga viroloģiskā iznākuma biežums bija šāds: Stribild 93,4% (271 no 290 pacientiem) un SBR 88,1% (126 no 143 pacientiem). Vidējais CD4+ šūnu skaita pieaugums no sākuma stāvokļa līdz 48. nedēļai bija 56 šūnas/mm³ Stribild lietotājiem un 58 šūnas/mm³ NNRTI+FTC/tenofovīra disoproksila lietotāju grupā.

Pētījumā GS-US-236-0123 drīkstēja piedalīties pacienti, kas iepriekš vismaz sešus mēnešus kā pirmo pretretrovīrusu terapijas režīmu bija saņēmuši tikai RAL kombinācijā ar FTC/tenofovīra disoproksilu. Pacienti vismaz sešus mēnešus pirms iekļaušanas pētījumā vajadzēja būt stabilai vīrusu supresijai, iekļaušanas brīdī vai anamnēzē nedrīkstēja būt rezistence pret Stribild pretretrovīrusu sastāvdaļām un skrīninga brīdī HIV-1 RNS rādītājam bija jābūt < 50 kopijām/ml. Visi 48 pacienti, kas saņēma vismaz vienu Stribild devu, līdz 48. nedēļai saglabāja vīrusu supresiju (HIV-1 RNS < 50 kopijas/ml). Vidējais CD4+ šūnu skaita pieaugums no sākuma stāvokļa līdz 48. nedēļai bija 23 šūnas/mm³.

Pediatriiskā populācija

Pētījumi ar Stribild

Stribild efektivitāte un drošums HIV-1 inficētiem, iepriekš neārstētiem pediatrijas pacientiem vecumā no 12 līdz 18 gadiem balstās uz 48 nedēļu datiem, kas iegūti vienas grupas, atklātā pētījumā GS-US-236-0112 (N=50). Vidējais vecums bija 15 gadi (diapazons 12–17), 70% bija zēni, 68% bija melnādainie un 28% aziāti. Sākmstāvoklī vidējais HIV-1 RNS rādītājs plazmā bija 4,60 log₁₀ kopijas /ml, vidējais CD4+ šūnu skaits bija 399 šūnas /mm³ (diapazons 133–734) un vidējais CD4+% 20,9% (diapazons 4,5%–41,1%). 20% pacientu sākmstāvokļa HIV-1 RNS rādītājs plazmā bija >100 000 kopijas/ml.

48. nedēļā 44 no 50 (88%) pusaudžiem, kurus ārstēja ar Stribild, HIV-1 RNS rādītājs sasniedza <50 kopijas/ml, bet četriem ≥50 kopijas/ml; viens pacients pārtrauca lietot pētāmās zāles un par viņu 48. nedēļā nebija viroloģisko datu. Vidējais HIV-1 RNS rādītāja samazinājums bija -3,16 log₁₀ kopijas/ml un vidējais CD4+ šūnu skaita pieauguma rādītājs bija 229 šūnas/mm³. Līdz 48. nedēļai netika konstatēta jaunas rezistences veidošanās pret Stribild.

Pētījumi ar emtricitabīnu

Zīdaiņiem un bērniem vecumā no 4 mēnešiem, vairumam pacientu, kuri lietoja emtricitabīnu, tika panākta vai saglabāta pilnīga HIV-1 RNS rādītāja nomāksana plazmā 48 nedēļu laikā (89% bija ≤ 400 kopijas /ml un 77% bija ≤ 50 kopijas /ml).

Pētījumi ar tenofovīra disoproksilu

Pētījuma GS-US-104-0321 ietvaros 48 nedēļu ilgā periodā 87 ar HIV-1 inficēti, iepriekš ārstēti 12 līdz 18 gadus veci pacienti tika ārstēti ar tenofovīra disoproksilu (n = 45) vai placebo (n = 42) kombinācijā ar optimizētu fona režīmu (OFR). Sakarā ar pētījuma ierobežojumiem tenofovīra disoproksila

priekšrocības salīdzinājumā ar placebo netika pierādītas, balstoties uz HIV-1 RNS līmeni plazmā 24. nedēļā.

Pacientiem, kuri tika ārstēti ar tenofovīra disopoksilu vai placebo, sākumstāvoklī vidējais mugurkaula jostas daļas KMB Z rādītājs bija -1,004 un -0,809 un vidējais visa ķermeņa KMB Z rādītājs attiecīgi bija -0,866 un -0,584. 48. nedēļā (dubultaklās fāzes beigās) tenofovīra disopoksila un placebo grupā vidējās izmaiņas attiecībā uz mugurkaula jostas daļas KMB Z rādītāju bija -0,215 un -0,165, bet attiecībā uz vidējo visa ķermeņa KMB Z rādītāju – -0,254 un -0,179. Salīdzinot ar placebo grupu, vidējais KMB pieauguma rādītājs tenofovīra disopoksila grupā bija mazāks. 48. nedēļā sešiem pusaudžiem tenofovīra disopoksila grupā un vienam pusaudzim placebo grupa bija ievērojams mugurkaula jostas daļas KMB zudums (definēts kā zudums, kas pārsniedz 4%). 28 pacientiem, kuri 96 nedēļas tika ārstēti ar tenofovīra disopoksilu, KMB Z rādītājs samazinājās par -0,341 mugurkaula jostas daļai un par -0,458 visam ķermenim.

Pētījumā GS-US-104-0352, 97 iepriekš ārstētiem pacientiem vecumā no 2 līdz 12 gadiem ar stabilu viroloģisku nomākumu stavudīnu vai zidovudīnu saturošu zāļu režīmā tik randomizēti, lai aizvietotu stavudīnu vai zidovudīnu ar tenofovīra disopoksilu (n = 48) vai turpinātu ārstēt sākotnējā režīmā (n = 49) 48 nedēļu ilgā periodā. 48. nedēļā 83% pacientu tenofovīra disopoksila ārstēšanas grupā un 92% stavudīna vai zidovudīna ārstēšanas grupā HIV-1 RNS koncentrācija bija <400 kopijas/ml. Proporcionālo atšķirību pacientu skaitā, kuriem saglabājās < 400 kopijas/ml 48. nedēļā, galvenokārt ietekmēja lielāks ārstēšanas pārtraukšanas gadījumu skaits tenofovīra disopoksila ārstēšanas grupā. Izslēdzot trūkstošos datus, 48. nedēļā 91% pacientu tenofovīra disopoksila ārstēšanas grupā un 94% pacientu stavudīna vai zidovudīna ārstēšanas grupā HIV-1 RNS koncentrācija bija < 400 kopijas/ml.

Pediatrijas pacientiem novēroja KMB samazinājumu. Pacientiem, kurus ārstēja ar tenofovīra disopoksilu vai stavudīnu vai zidovudīnu, sākumstāvoklī vidējais mugurkaula jostas daļas KMB Z rādītājs un vidējais visa ķermeņa KMB Z rādītājs attiecīgi bija -1,034 un -0,498 un -0,471 un -0,386. Tenofovīra disopoksila un stavudīna vai zidovudīna grupā viējās izmaiņas 48. nedēļā (randomizētās fāzes beigās) mugurkaula jostas daļas KMB Z rādītājā un visa ķermeņa KMB Z rādītājā attiecīgi bija 0,032 un 0,087 un -0,184 un -0,027. 48. nedēļā vidējais mugurkaula jostas daļas rādītāja pieaugums tenofovīra disopoksila un stavudīna vai zidovudīna grupā bija līdzīgs. Visa ķermeņa kaulu rādītāja pieaugums tenofovīra disopoksila grupā bija mazāks, salīdzinot ar stavudīna vai zidovudīna ārstēšanas grupu. 48. nedēļā vienam tenofovīra disopoksila ārstēšanas grupas pacientam, bet nevienam stavudīna vai zidovudīna ārstēšanas grupas pacientam nekonstatēja būtisku (> 4%) mugurkaula jostas daļas KMB samazinājumu. 64 pacientiem, kurus 96 nedēļas ārstēja ar tenofovīra disopoksilu, mugurkaula jostas daļas un visa ķermeņa KMB Z rādītāji attiecīgi samazinājās par -0,012 un -0,338. KMB Z rādītāji netika pielāgoti, ņemot vērā augumu un ķermeņa masu.

Pētījumā GS-US-104-0352 8 no 89 pediatrijas pacientiem (9,0%), kuri lietoja tenofovīra disopoksilu, pārtrauca pētāmo zāļu lietošanu nevēlamu nieru blakusparādību dēļ. Pieciem pacientiem (5,6%) laboratorijas testu rezultāti bija klīniski atbilstoši proksimālai nieru tubulopātijai, un 4 no tiem pārtrauca tenofovīra disopoksila lietošanu (tenofovīra disopoksila iedarbības mediāna 331 nedēļa).

Stribild drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 12 gadiem, nav pierādīta (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc perorālas Stribild lietošanas kopā ar uzturu HIV-1 inficētiem pacientiem maksimālā koncentrācija plazmā tika novērota 4 stundas pēc elvitegravīra devas lietošanas, 3 stundas pēc kobicistata devas lietošanas, 3 stundas pēc emtricitabīna devas lietošanas un tenofovīram – 2 stundas pēc straujas tenofovīra disopoksila konversijas. Vidējais elvitegravīra C_{max} , AUC_{tau} , un C_{trough} (vidējais $\pm$ SD) līdzsvara stāvoklī pēc atkārtotām Stribild devām HIV-1 inficētiem pacientiem bija attiecīgi $1,7 \pm 0,39$ $\mu\text{g/ml}$, $23 \pm 7,5$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ un $0,45 \pm 0,26$ $\mu\text{g/ml}$, kas nodrošina inhibīcijas koeficientu aptuveni 10 (C_{trough} koeficients: olbaltumvielu saistīšanas spējai pielāgotā IC_{95} vērtība HIV-1 vīrusa

savvaļas tipam). Atbilstošais vidējais C_{max} , AUC_{tau} , un C_{trough} (vidējais $\pm$ SD) līdzsvara stāvoklī bija attiecīgi $1,1 \pm 0,40$ $\mu\text{g/ml}$, $8,3 \pm 3,8$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ un $0,05 \pm 0,13$ $\mu\text{g/ml}$ kobicistatam, $1,9 \pm 0,5$ $\mu\text{g/ml}$, $13 \pm 4,5$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ un $0,14 \pm 0,25$ $\mu\text{g/ml}$ emtricitabīnam, kā arī $0,45 \pm 0,16$ $\mu\text{g/ml}$, $4,4 \pm 2,2$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ un $0,1 \pm 0,08$ $\mu\text{g/ml}$ tenofovīram.

Salīdzinot ar rādītājiem tukšā dūšā, Stribild lietošana kopā ar vieglu maltīti (aptuveni 373 kcal, 20% tauku) vai augsta tauku satura maltīti (aptuveni 800 kcal, 50% tauku) izraisīja palielinātu elvitegravīra un tenofovīra iedarbību. Lietojot elvitegravīru kopā ar vieglu maltīti, C_{max} un AUC pieauga par 22% un 36%, bet augsta tauku satura maltītes gadījumā pieaugums bija attiecīgi 56% un 91%. Lietojot tenofovīru kopā ar vieglu maltīti, C_{max} un AUC pieauga par 20% un 25%, savukārt augsta tauku satura maltītes gadījumā C_{max} nemainījās, bet AUC pieaugums bija 25%. Lietošana kopā ar vieglu maltīti neietekmēja kobicistata iedarbību, un, kaut arī augsta tauku satura maltītes gadījumā novēroja mērenu C_{max} un AUC samazināšanos par attiecīgi 24% un 18%, netika konstatētas atšķirības tā veicinošajā ietekmē uz elvitegravīra farmakoloģisko iedarbību. Lietojot emtricitabīnu ar vieglu maltīti vai augsta tauku satura maltīti, zāļu iedarbība nemainījās.

Izkliede

Apmēram 98-99% elvitegravīra saistās ar plazmas olbaltumvielām un diapazonā no 1 ng/ml līdz 1 600 ng/ml saistīšanās nav atkarīga no zāļu koncentrācijas. Vidējā zāļu koncentrācijas attiecība plazmā un asinīs ir 1,37. Apmēram 97-98% kobicistata saistās ar plazmas olbaltumvielām, un vidējā zāļu koncentrācijas attiecība plazmā un asinīs ir 2.

Pēc intravenozas ievadīšanas noteikts, ka emtricitabīna un tenofovīra izklijes tilpums ir attiecīgi aptuveni 1 400 ml/kg un 800 ml/kg. Pēc emtricitabīna vai tenofovīra disoproksila perorālas lietošanas emtricitabīns un tenofovīrs plaši sadalās organismā. *In vitro* ar cilvēka plazmas olbaltumvielām saistījās < 4% emtricitabīna un neatkarīgi no koncentrācijas 0,02-200 $\mu\text{g/ml}$ robežās. Pie maksimālās koncentrācijas plazmā vidējā zāļu koncentrācijas attiecība plazmā un asinīs ir aptuveni 1,0 un vidējā zāļu koncentrācijas attiecība spermā un plazmā ir aptuveni 4,0. *In vitro* tenofovīra saistīšanās ar plazmas vai seruma olbaltumvielām bija attiecīgi mazāka nekā 0,7 un 7,2%, ja tenofovīra koncentrācija bija 0,01-25 $\mu\text{g/ml}$ robežās.

Biotransformācija

Elvitegravīra oksidatīvā metabolizēšanās norit ar CYP3A starpniecību (galvenais ceļš) un glikuronizācija - ar UGT1A1/3 enzīmu palīdzību (sekundārais ceļš). Pēc perorālas papildinātā [^{14}C]elvitegravīra lietošanas elvitegravīrs bija dominējošā viela plazmā un veidoja apmēram 94% no plazmā cirkulējošās radioaktīvās vielas. Aromātiskie un alifātiskie hidroksilācijas vai glikuronizācijas metabolīti sastopami ļoti nelielā daudzumā un tiem piemīt ievērojami mazāka anti-HIV aktivitāte, kas neatstāj iespaidu uz kopējo elvitegravīra pretvīrusu aktivitāti.

Kobicistats metabolizējas CYP3A un/vai CYP2D6 mediētas oksidācijas ceļā bez glikuronizācijas. Pēc perorālas [^{14}C]kobicistata lietošanas 99% no plazmā cirkulējošās radioaktīvās vielas veidoja kobicistats neizmainītā veidā.

In vitro pētījumi liecina, ka emtricitabīns nav cilvēka CYP450 enzīmu inhibitors. Pēc [^{14}C]emtricitabīna lietošanas visa emtricitabīna deva tiek konstatēta urīnā (aptuveni 86%) un izkārnījumos (aptuveni 14%). Trīspadsmit procentus no devas konstatēja urīnā trīs iespējamo metabolītu veidā. Emtricitabīna biotransformācija ietver tiola daļas oksidēšanu, veidojot 3'-sulfoksīda diastereomērus (aptuveni 9% devas), un konjugāciju ar glikuronskābi, veidojot 2'-O-glikuronīdu (aptuveni 4% devas). Citi metabolīti netika identificēti.

In vitro pētījumos noskaidrots, ka ne tenofovīra disoproksils, ne tenofovīrs nav CYP450 enzīmu substrāti. Turklāt pat ievērojami augstākā koncentrācijā (aptuveni 300 reizi) nekā *in vivo* apstākļos, tenofovīrs nenomāca *in vitro* zāļu metabolismu, kurā iesaistītas nozīmīgākās cilvēka CYP450 izoformas, kas piedalās zāļu biotransformācijā (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1 vai CYP1A1/2). Tenofovīra disoproksils neietekmēja nevienu no CYP450 izoformām, izņemot

CYP1A1/2, kad novēroja nelielu (6%), bet statistiski nozīmīgu CYP1A1/2 substrāta metabolisma mazināšanos.

Eliminācija

Pēc perorālas [¹⁴C]elvitegravīra/ritonavīra lietošanas 94,8% devas izdalījās izkārnījumos, kas atbilda elvitegravīra hepatobiliārai eliminācijai; 6,7% no lietotās devas izdalījās urīnā. Pēc Stribild lietošanas mediānais elvitegravīra terminālais plazmas eliminācijas pusperiods ir aptuveni 12,9 stundas.

Pēc perorālas [¹⁴C]kobicistata lietošanas 86% devas izdalījās izkārnījumos un 8,2% devas izdalījās urīnā. Pēc Stribild lietošanas mediānais kobicistata terminālais plazmas eliminācijas pusperiods ir aptuveni 3,5 stundas un kobicistata iedarbība nodrošina elvitegravīra C_{trough} vērtību aptuveni 10 reižu lielākā līmenī nekā olbaltumvielu saistīšanas spējai pielāgotā IC₉₅ vērtība HIV-1 vīrusa savvaļas tipam.

Emtricitabīns tiek izvadīts galvenokārt caur nierēm, visa deva tiek konstatēta urīnā (aptuveni 86%) un izkārnījumos (aptuveni 14%). Trīspadsmit procenti emtricitabīna devas konstatēja urīnā trīs metabolītu veidā. Emtricitabīna sistēmiskais klīrenss vidēji bija 307 ml/min. Pēc perorālas lietošanas emtricitabīna eliminācijas pusperiods ir aptuveni 10 stundas.

Tenofovīrs tiek izvadīts galvenokārt caur nierēm gan ar filtrācijas, gan aktīvas tubulāras transportsistēmas (cilvēka organisko anjonu transportētāji [hOAT1]) palīdzību, aptuveni 70-80% devas pēc intravenozas ievadīšanas izdalījās neizmainītā veidā urīnā. Tenofovīra šķietamais klīrenss bija vidēji aptuveni 307 ml/min. Noteikts, ka renālais klīrenss ir aptuveni 210 ml/min, kas pārsniedz glomerulārās filtrācijas ātrumu. Tas liecina, ka aktīvā tubulārā sekrēcija ir svarīga tenofovīra eliminācijas daļa. Pēc perorālas lietošanas tenofovīra eliminācijas pusperiods ir aptuveni 12-18 stundas.

Gados vecāki cilvēki

Elvitegravīra, kobicistata, emtricitabīna un tenofovīra farmakokinētika nav novērtēta gados vecākiem cilvēkiem (vecākiem par 65 gadiem).

Dzimums

Nav konstatētas klīniski nozīmīgas ar kobicistatu papildinātā elvitegravīra, emtricitabīna un tenofovīra disproporcijas farmakokinētikas atšķirības vīriešiem un sievietēm.

Etniskā piederība

Nav konstatētas klīniski nozīmīgas ar kobicistatu papildinātā elvitegravīra, emtricitabīna un tenofovīra disproporcijas farmakokinētikas atšķirības dažādās etniskās piederības pārstāvjiem.

Pediatriskā populācija

Elvitegravīra un tenofovīra iedarbība pediatrijas pacientiem vecumā no 12 līdz 18 gadiem, kurus pētījumā GS-US-236-0112 ārstēja ar Stribild, palielinājās attiecīgi par 30% un 37%, salīdzinot ar vēsturiskajiem salīdzinošajiem rezultātiem pieaugušajiem. Tenofovīra iedarbība bija tādā pašā diapazonā, kādu novēroja tenofovīra disproporciju saturoša pastiprināta proteāzes inhibitora režīmā. Kobicistata un emtricitabīna iedarbība pediatrijas pacientiem vecumā no 12 līdz 18 gadiem bija līdzīga iedarbībai, kādu novēroja pieaugušajiem. Elvitegravīra vai kobicistata farmakokinētika pediatriskajā populācijā līdz 12 gadu vecumam nav pilnībā noteikta.

Nieru darbības traucējumi

HIV-1 neinficētiem pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss mazāks par 30 ml/min) tika veikts ar kobicistatu papildinātā elvitegravīra farmakokinētikas pētījums. Netika konstatētas klīniski nozīmīgas elvitegravīra vai kobicistata farmakokinētikas atšķirības veseliem cilvēkiem un pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem. Nav nepieciešama elvitegravīra vai kobicistata devu pielāgošana pacientiem ar nieru darbības traucējumiem. Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem ir mainīta emtricitabīna un tenofovīra farmakokinētika. Pacientiem ar kreatinīna klīrensu zem 50 ml/min vai ar terminālu nieru slimību un nepieciešamību pēc dialīzes konstatētas paaugstinātas emtricitabīna un tenofovīra C_{max} un AUC vērtības (skatīt 4.4. apakšpunktā).

Aknu darbības traucējumi

Elvitegravīrs un kobicistats metabolizējas un izdalās galvenokārt caur aknām. HIV-1 neinficētiem pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem tika veikts ar kobicistatu papildinātā elvitegravīra farmakokinētikas pētījums. Netika konstatētas klīniski nozīmīgas elvitegravīra vai kobicistata farmakokinētikas atšķirības veseliem cilvēkiem un pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem. Nav nepieciešama elvitegravīra vai kobicistata devu pielāgošana pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem. Nav pētīta elvitegravīra vai kobicistata farmakokinētika pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem. Emtricitabīna farmakokinētika pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav pētīta; tomēr, tā kā aknu enzīmi nav nozīmīgi iesaistīti emtricitabīna metabolismā, aknu darbības traucējumu ietekme, visticamāk, ir ierobežota. Netika konstatētas klīniski nozīmīgas tenofovīra farmakokinētikas pārmaiņas pacientiem ar aknu darbības traucējumiem. Šī iemesla dēļ nav nepieciešama tenofovīra disoproksila devas pielāgošana pacientiem ar aknu darbības traucējumiem.

B hepatīta un/vai C hepatīta vīrusa koinfekcija

Emtricitabīna un tenofovīra disoproksila farmakokinētika pacientiem ar B hepatīta un/vai C hepatīta vīrusa koinfekciju nav pilnībā izvērtēta. Ierobežotie populācijas farmakokinētiskās analīzes ($n = 24$) dati norāda, ka B hepatīta un/vai C hepatīta vīrusa koinfekcijai nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz ar kobicistatu papildinātā elvitegravīra iedarbību.

Grūtniecība un pēcdzemdību periods

Prospektīva pētījuma (IMPAACT P1026s) rezultāti parādīja, ka ārstēšana ar kobicistatu un elvitegravīru saturošām terapijas shēmām grūtniecības laikā izraisa elvitegravīra un kobicistata iedarbības samazināšanos (5. tabula).

5. tabula. Farmakokinētikas rādītāju izmaiņas IMPAACT P1026s pētījumā par elvitegravīra un kobicistata lietošanu sievietēm, kuras saņēma kobicistatu un elvitegravīru saturošas terapijas shēmas grūtniecības otrajā un trešajā trimestrī, salīdzinājumā ar sapārotiem pēcdzemdību datiem.

Salīdzinājums ar sapārotiem pēcdzemdību datiem, n	Vidējās izmaiņas (%) elvitegravīra farmakokinētikas rādītājos ^a			Vidējās izmaiņas (%) kobicistata farmakokinētikas rādītājos ^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 = otrais trimestris; 3T = trešais trimestris; PP = pēcdzemdību periods

a sapāroti salīdzinājumi

b $p < 0,10$, salīdzinājumā ar pēcdzemdību periodu

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Elvitegravīrs uzrādīja negatīvu rezultātu *in vitro* baktēriju mutagenitātes testā (Eimsa tests) un *in vivo* mikrokodoliņu testā žurkām, lietojot devas līdz 2 000 mg/kg. *In vitro* hromosomu aberācijas testā

elvitegravīrs uzrādīja negatīvu rezultātu pēc metaboliskas aktivācijas; tomēr bez aktivācijas novēroja pretrunīgu rezultātu.

Kobicistatam netika konstatēta mutagenitāte vai klastogenitāte konvencionālajos genotoksicitātes testos. Pētījumi ar trušiem *ex vivo* un pētījumi ar suņiem *in vivo* liecina, ka vismaz 11 reizu lielākā koncentrācijā, nekā tika sasniegta cilvēkiem pēc ieteicamās 150 mg dienas devas lietošanas, kobicistatam piemīt vāji izteiktas spējas izraisīt QT intervāla pagarināšanos un tas var izraisīt arī nelielu PR intervāla pagarināšanos un kreisā kambara funkcijas samazināšanos. Pēc tam, kad klīniskā pētījumā 35 veseliem cilvēkiem tika veikta ehokardiogrāfija sākuma stāvoklī un pēc 150 mg kobicistata lietošanas reizi dienā vismaz 15 dienas, netika konstatētas klīniski nozīmīgas kreisā kambara funkcijas pārmaiņas.

Reproduktīvās toksicitātes pētījumi žurkām un trušiem neuzrādīja kobicistata ietekmi uz pārošanās, auglības, grūsnības vai augļa parametriem. Tomēr, lietojot 125 mg/kg/dienā, žurkām pieauga pēcimplantācijas abortu skaits un mazinājās mazuļu ķermeņa masa, kā arī ievērojami samazinājās mātišu ķermeņa masa.

Ilgtermiņa elvitegravīra un kobicistata perorālās kancerogenitātes pētījumi pelēm un žurkām neuzrādīja kancerogēnu potenciālu.

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par emtricitabīna farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par tenofovīra disoproksila farmakoloģisko drošumu, genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību neliecina par īpašu risku cilvēkam. Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos ar žurkām, suņiem un pērtiķiem, lietojot klīniskajā praksē lietotajām līdzīgas vai lielākas devas un iedarbības ilgumu, kā arī iespējami atbilstošu lietošanas veidu, izmaiņas tika novērotas nierēs, kaulos, kā arī novēroja fosfātu koncentrācijas pazemināšanos serumā. Toksiskā ietekme uz kauliem tika diagnosticēta kā osteomalācija (pērtiķiem) un samazināts kaulu minerālvielu blīvums (žurkām un suņiem). Reproductīvās toksicitātes pētījumi žurkām un trušiem neuzrādīja ietekmi uz pārošanās, auglības, grūsnības vai augļa parametriem. Tomēr perinatālās un postnatālās toksicitātes pētījumā tenofovīra disoproksils mazināja mazuļu dzīvotspējas indeksu un ķermeņa masu, lietojot mātītēm toksiskas devas.

Aktīvās vielas elvitegravīrs, cobicistats un tenofovīra disoproksila fumarāts ir noturīgi apkārtējā vidē.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Kroskarmelozes nātrija sāls (E468)

Hidroksipropilceluloze (E463)

Laktoze (monohidrāta veidā)

Magnija stearāts (E572)

Mikrokristāliskā celuloze (E460)

Silīcija dioksīds (E551)

Nātrija laurilsulfāts

Apvalks

Indigokarmīna alumīnija laka (E132)

Makrogols 3350 (E1521)

Polivinilspirts (daļēji hidrolizēts) (E1203)

Talks (E553b)

Titāna dioksīds (E171)

Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma. Uzglabāt cieši noslēgtā pudelē.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudele ar bērniem neatveramu polipropilēna aizdari, satur 30 apvalkotās tabletes un silikagēla mitruma absorbentu.

Pieejami šāda lieluma iepakojumi: kartona kastītes, kuras satur 1 pudeli ar 30 apvalkotām tabletēm un kartona kastītes, kuras satur 90 (3 pudeles x 30) apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Īrija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/13/830/001

EU/1/13/830/002

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2013. gada 24. maijs

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2018. gada 19. aprīlis

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

{MM/GGGG}

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS (PSUR)

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

MARĶĒJUMA TEKSTS UZ PUDELES UN KĀRBIŅAS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Stribild 150 mg/150 mg/200 mg/245 mg apvalkotās tabletes
elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 150 mg elvitegravīra, 150 mg kobicistata, 200 mg emtricitabīna un 245 mg tenofovīra disoproksila (atbilst 300 mg tenofovīra disoproksila fumarāta vai 136 mg tenofovīra).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 apvalkotās tabletes.

30 tabletes.

90 (3 pudeles x 30) apvalkotās tabletes.

90 (3 pudeles x 30) tabletes.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma. Uzglabāt cieši noslēgtā pudelē.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTAS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/13/830/001 30 apvalkotās tabletes
EU/1/13/830/002 90 (3 pudeles x 30) apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Stribild [tikai uz ārējā iepakojuma]

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators. [Tikai uz ārējā iepakojuma]

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC {numurs}
SN {numurs}
NN {numurs}
[Tikai uz ārējā iepakojuma]

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Stribild 150 mg/150 mg/200 mg/245 mg apvalkotās tabletes elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiēt ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Stribild un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Stribild lietošanas
3. Kā lietot Stribild
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Stribild
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Stribild un kādam nolūkam to lieto

Stribild satur četras aktīvās vielas:

- **elvitegravīrs** – pretretrovīrusu zāles, kas pazīstamas kā integrāzes inhibitors;
- **kobicistats** – elvitegravīra iedarbības pastiprinātājs (*farmakokinētikas uzlabotājs*);
- **emtricitabīns** – pretretrovīrusu zāles, kas pazīstamas kā nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitors (NRTI);
- **tenofovīra disoproksils** – pretretrovīrusu zāles, kas pazīstamas kā nukleotīdu reversās transkriptāzes inhibitors (NtRTI).

Stribild ir tabletes lietošanai vienu reizi dienā, kas paredzētas cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV) infekcijas ārstēšanai pieaugušajiem.

Stribild lieto arī ar HIV-1 inficētu 12 līdz 18 gadus vecu pusaudžu ārstēšanai, kuri sver vismaz 35 kg un ir ārstēti ar citām HIV zālēm, kas ir izraisījušas blakusparādības.

Stribild samazina HIV daudzumu Jūsu organismā. Tas uzlabo Jūsu imūno sistēmu un samazina ar HIV infekciju saistīto slimību attīstības risku.

2. Kas Jums jāzina pirms Stribild lietošanas

Nelietojiet Stribild šādos gadījumos

- **Ja Jums ir alerģija pret elvitegravīru, kobicistatu, emtricitabīnu, tenofovīru, tenofovīra disoproksilu vai kādu citu (šīs instrukcijas 6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.**
- **Ja pēc ārsta ieteikuma esat pārtraucis ārstēšanu ar jebkādam zālēm, kas satur **tenofovīra disoproksilu**, jo Jums bija nieru darbības problēmas.**
- **Ja Jūs lietojat kādas no šīm zālēm:**
 - **alfuzosīns** (palielinātas prostatas ārstēšanai);
 - **amiodarons, hinidīns** (neregulāras sirdsdarbības korekcijai);
 - **dabigatrans** (asins recekļu novēršanai un ārstēšanai);
 - **karbamazepīns, fenobarbitāls, fenitoīns** (lēkmju novēršanai)

- **rifampicīns** (tuberkulozes un citu infekciju novēršanai un ārstēšanai);
- **dihidroergotamīns, ergotamīns, ergometrīns** (migrēnas tipa galvassāpju ārstēšanai);
- **cisapriids** (noteiktu kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumu novēršanai);
- **asinszāle** (*hypericum perforatum*, augu izcelsmes līdzeklis depresijas un trauksmes ārstēšanai) vai to saturošas zāles;
- **lovastatīns, simvastatīns** (holesterīna līmeņa mazināšanai asinīs);
- **pimozīds, lurazidons** (neparastu domu vai izjūtu ārstēšanai);
- **sildenafilis** (plaušu hipertensijas ārstēšanai – tā ir plaušu slimība, kas izpaužas ar elpošanas grūtībām);
- perorāli lietots **midazolāms, triazolāms** (miega traucējumu un/vai trauksmes mazināšanai).

→ Ja kāds no šiem punktiem attiecas uz Jums, nelietojiet Stribild un nekavējoties informējiet ārstu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Stribild lietošanas laikā Jums jāatrodas ārsta uzraudzībā.

Ar šīm zālēm nevar izārstēt HIV infekciju. Lietojot Stribild, Jums vēl aizvien var rasties infekcijas vai citas ar HIV infekciju saistītas slimības.

Pirms Stribild lietošanas konsultējieties ar ārstu:

- **ja Jums ir nieru darbības problēmas** vai iepriekš bijušas nieru darbības problēmas vai analīzes liecina par nieru darbības problēmām. Jūsu ārsts rūpīgi apsvērs, vai Jūs var ārstēt ar Stribild.

Stribild var ietekmēt nieru darbību. Pirms ārstēšanas sākšanas ārsts veiks asins analīzes, lai pārbaudītu Jūsu nieru darbību. Jūsu ārsts veiks arī asins analīzes ārstēšanas laikā, lai uzraudzītu nieru darbību.

Stribild parasti nelieto kopā ar citām zālēm, kas var bojāt nieres (skatīt Citas zāles un Stribild). Ja no tā nav iespējams izvairīties, ārsts Jums uzraudzīs nieru darbību biežāk.

- **Ja Jūs slimojat ar osteoporozi**, Jūsu anamnēzē ir kaulu lūzumi vai Jums ir kaulu problēmas.

Kaulu problēmas (izpaužas kā kaulu sāpes, kas var būt ilgstošas vai pasliktināties un dažkārt izraisa lūzumus) ir arī iespējamās nieru kanāliņu šūnu bojājumu rezultātā (skatīt 4. punktu “*Iespējamās blakusparādības*”). Pastāstiet ārstam, ja Jums ir kaulu sāpes vai lūzumi.

Tenofovīra disoprosils var izraisīt arī kaulu masas samazināšanos.

Kopumā, tenofovīra disoprosila ilgtermiņa ietekme uz kaulu veselību un turpmāko lūzumu risku pieaugušajiem un pediatriem pacientiem nav skaidra.

- **ja Jums ir aknu darbības problēmas vai iepriekš ir bijusi aknu slimība, tostarp hepatīts.** Pacientiem ar aknu slimību, tostarp hronisku B vai C hepatītu, kuri tiek ārstēti ar pretretrovīrusu zālēm, ir palielināts smagu un potenciāli letālu ar aknu darbību saistītu komplikāciju rašanās risks. Ja Jums ir B hepatīta infekcija, ārsts uzmanīgi apsvērs Jums piemērotāko ārstēšanas shēmu.

Ja Jums ir B hepatīta infekcija, aknu problēmas pēc Stribild lietošanas pārtraukšanas var pasliktināties. Ir svarīgi nepārtraukt Stribild lietošanu, vispirms nekonsultējoties ar ārstu: skatīt 3. apakšpunktu Nepārtrauciet lietot Stribild.

- **ja esat vecāks par 65 gadiem.** Stribild nav pētīts pacientiem, kas vecāki par 65 gadiem. Ja esat vecāks par 65 gadiem un Jums ir parakstīts Stribild, ārsts Jūs rūpīgi uzraudzīs.

→ Ja kāds no šiem punktiem attiecas uz Jums, pirms Stribild lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Stribild lietošanas laikā

Uzsākot Stribild lietošanu, novērojiet, vai nerodas:

- **iekaisuma vai infekcijas pazīmes;**
- **kaulu problēmas.**

→ Ja novērojat kādus no šiem simptomiem, nekavējoties pastāstiet ārstam.

Bērni un pusaudži

Nedodiet šīs zāles bērniem un pusaudžiem līdz 12 gadu vecumam. Stribild lietošana bērniem vecumā līdz 12 gadiem, kuri sver mazāk par 35 kg, nav pētīta.

Citas zāles un Stribild

Dažas zāles nekad nedrīkst lietot kopā ar Stribild.

Tās ir minētas iepriekš zem virsraksta “Nelietojiet Stribild šādos gadījumos – Ja Jūs lietojat kādas no šīm zālēm”.

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis. Lietojot Stribild, var rasties mijiedarbība ar citām zālēm. Tā rezultātā var ietekmēt Stribild vai citu zāļu daudzumu asinīs. Tas var traucēt normālu zāļu darbību vai pastiprināt blakusparādības. Dažos gadījumos ārsts vēlēšies pielāgot devu vai pārbaudīt līmeni asinīs.

Īpaši svarīgi aprunāties ar ārstu, ja lietojat šādas zāles:

- **jebkādas citas zāles, kuru sastāvā ir:**
 - **tenofovīra disoproksils;**
 - **tenofovīra alafenamīds;**
 - **lamivudīns;**
 - **adefovīra dipivoksils;**
- **zāles, kas var kaitēt Jūsu nierēm;** daži no piemēriem:
 - aminoglikozīdi (piemēram, streptomīns, neomicīns un gentamicīns), vankomicīns (baktēriālu infekciju ārstēšanai);
 - foskarnets, ganciklovīrs, cidofovīrs (vīrusinfekcijas ārstēšanai);
 - amfotericīns B; pentamidīns (sēnīšinfekcijas ārstēšanai);
 - interleikīns 2, pazīstams arī ar nosaukumu „aldesleikīns” (vēža ārstēšanai);
 - nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (NPL, lai atvieglotu kaulu vai muskuļu sāpes).

Svarīgi ir arī pastāstīt ārstam, ja Jūs lietojat šāda veida zāles:

- **pretsēnīšu līdzekļi,** lieto sēnīšu infekciju ārstēšanai, piemēram:
 - ketokonazols, itraconazols, vorikonazols, flukonazols un posakonazols;
- **pretvīrusu līdzekļi,** lieto C hepatīta infekcijas ārstēšanai:
 - ledipasvīrs/sofosbuvīrs, sofosbuvīrs/velpatasvīrs un sofosbuvīrs/velpatasvīrs/voksilaprevīrs;
- **antibiotikas,** lieto baktēriju infekciju ārstēšanai, ieskaitot tuberkulozi:
 - rifabutīns, klaritromicīns vai telitromicīns;
- **antidepresanti,** lieto depresijas ārstēšanai:
 - zāles, kas satur trazodonu vai escitaloprāmu;

- **nomierinošie un miega līdzekļi**, lieto trauksmes ārstēšanai:
 - buspirons, klorazepāts, diazepāms, estazolāms, flurazepāms un zolpidēms;
 - **imūnsupresanti**, lieto organisma imūnās atbildes reakcijas kontrolei pēc transplantācijas, piemēram:
 - ciklosporīns, sirolīms un takrolīms;
 - **kortikosteroīdi**, ieskaitot:
 - betametazonu, budezonīdu, flutikazonu, mometazonu, prednizonu, triamcinolonu.
 Šīs zāles lieto alerģiju, astmas, iekaisīgu zarnu slimību, ādas, acu, locītavu un muskuļu iekaisumu, kā arī citu iekaisumu ārstēšanai. Šīs zāles parasti lieto iekšķīgi, ieelpojot, injicējot vai uzklājot uz ādas vai acīm. Ja nav iespējams lietot alternatīvas zāles, šīs zāles drīkst lietot tikai tad, ja ir veikts medicīniskais izvērtējums un Jūsu ārsts rūpīgi uzrauga kortikosteroīdu izraisītās blakusparādības;
 - **zāles cukura diabēta ārstēšanai:**
 - metformīns;
 - **kontracepcijas tabletes**, lieto, lai izvairītos no grūtniecības;
 - **erektilās disfunkcijas zāles**, lieto impotences ārstēšanai, piemēram:
 - sildenafilis, tadalafilis un vardenafils;
 - **zāles sirds slimībām**, piemēram:
 - digoksīns, dizopiramīds, flekainīds, lidokaīns, meksiletīns, propafenons, metoprolols, timolols, amlodipīns, diltiazēms, felodipīns, nikardipīns, nifedipīns un verapamils;
 - **zāles plaušu hipertensijas ārstēšanai:**
 - bosentāns;
 - **antikoagulanti**, lieto asins recekļu novēršanai un ārstēšanai, piemēram:
 - varfarīns, edoksabāns, apiksabāns un rivaroksabāns;
 - **bronhodilatatori**, lieto astmas un citu elpošanas slimību ārstēšanai:
 - salmeterols;
 - **holesterīna līmeni pazeminošas zāles**, piemēram:
 - rosuvastatīns, atorvastatīns, pravastatīns, fluvastatīns un pitavastatīns;
 - **zāles podagras ārstēšanai:**
 - kolhicīns;
 - **antiagreganti**, ko lieto asins recekļu veidošanās riska samazināšanai, piemēram:
 - klopīdogrels
 - **zāles vai iekšķīgi lietojami uztura bagātinātāji, kas satur minerālvielas (piemēram, magniju, alumīniju, kalciju, dzelzi, cinku), piemēram:**
 - minerālvielas saturoši uztura bagātinātāji, vitamīni (ieskaitot multivitamīnus), antacīdi un laksatīvie līdzekļi
- Ja lietojat zāles, iekšķīgi lietojamās uztura bagātinātājus, antacīdus vai laksatīvus, kas satur minerālvielas (piemēram, magniju, alumīniju, kalciju, dzelzi, cinku) ieņemiet tos vismaz 4 stundas pirms vai vismaz 4 stundas pēc Stribild lietošanas.

→ Pastāstiet ārstam, ja lietojat šīs vai jebkādas citas zāles. Nepārtrauciet ārstēšanu, nesazinoties ar ārstu.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

- **Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, nekavējoties pastāstiet ārstam.** Sievietes grūtniecības laikā nedrīkst lietot Stribild. Šo zāļu daudzums Jūsu asinīs grūtniecības laikā var samazināties, un to iedarbība var būt neatbilstoša.
- Stribild lietošanas laikā **lietojiet efektīvu kontracepcijas metodi.**
- **Nebarojiet bērnu ar krūti ārstēšanas laikā ar Stribild.** Tas ir tāpēc, ka dažas šo zāļu aktīvās vielas izdalās cilvēkam ar mātes pienu.

- Sievietēm ar HIV nav ieteicams barot bērnu ar krūti, jo bērnam ar mātes pienu var tikt nodota HIV infekcija.
- Ja barojat bērnu ar krūti vai domājat par barošanu ar krūti, tas **pēc iespējas ātrāk ir jāapspriež ar ārstu.**

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Stribild var izraisīt reiboni, nogurumu vai bezmiegu. Ja Jums Stribild lietošanas laikā rodas šie simptomi, nevadiet transportlīdzekli un nelietojiet ierīces un mehānismus.

Stribild satur laktozi

Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

Stribilds satur nātriju

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Stribild

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiēt ārstam vai farmaceitam.

Ieteicamā deva pieaugušajiem un pusaudžiem vecumā no 12 līdz 18 gadiem, kuri sver vismaz 35 kg:

- **viena tablete katru dienu iekšķīgi kopā ar uzturu.** Nekošļāt, nesasmalcināt un nesadalīt tableti.

Vienmēr lietojiet ārsta ieteikto devu. Tas nepieciešams, lai nodrošinātu zāļu pilnīgu efektivitāti un mazinātu rezistences veidošanos pret ārstēšanu. Nemainiet devu, ja to darīt nav ieteicis ārsts.

Ja Jūs lietojat zāles, iekšķīgi lietojamās uztura bagātinātājus, antacīdus vai laksatīvus, kas satur minerālvielas (piemēram, magniju, alumīniju, kalciju, dzelzi, cinku), lietojiet tos vismaz 4 stundas pirms vai vismaz 4 stundas pēc Stribild lietošanas.

Ja esat lietojis Stribild vairāk nekā noteikts

Ja nejauši esat lietojis Stribild vairāk par ieteikto devu, Jūs esat pakļauts paaugstinātam šo zāļu iespējamo blakusparādību riskam (skatīt 4. sadaļu, Iespējamās blakusparādības).

Nekavējoties sazinieties ar ārstu vai tuvāko ātrās palīdzības nodaļu. Paņemiet tablešu pudeli līdzi, tādējādi Jūs viegli varēsiet pastāstīt, kādas zāles esat lietojis.

Ja esat aizmirsis lietot Stribild

Ir svarīgi, lai Jūs neizlaistu nevienu Stribild devu.

Ja esat izlaidis Stribild devu:

- **un ievērojiet 18 stundu laikā** kopš paredzētā Stribild lietošanas laika, ieņemiet tableti, cik ātri vien iespējams. Vienmēr lietojiet tableti kopā ar uzturu. Lietojiet nākamo devu kā paredzēts;
- **un ievērojiet pēc 18 stundām vai vēlāk** pēc paredzētā Stribild lietošanas laika, nelietojiet nokavēto devu. Nogaidiet un lietojiet nākamo devu kopā ar uzturu paredzētajā laikā.

Ja 1 stundas laikā pēc Stribild lietošanas Jums sākas vemšana, lietojiet vēl vienu tableti kopā ar uzturu.

Nepārtrauciet lietot Stribild

Nepārtrauciet Stribild lietošanu, vispirms neapsprīžoties ar savu ārstu. Stribild lietošanas pārtraukšana var nopietni ietekmēt Jūsu atbildes reakciju uz turpmāko ārstniecību. Ja kāda iemesla dēļ Stribild lietošana tiek pārtraukta, pirms Stribild tablešu lietošanas atsākšanas, sazinieties ar ārstu.

Kad Jūsu rīcībā esošais Stribild daudzums ir samazinājies, vēršieties pie ārsta vai farmaceita. Tas ir ļoti svarīgi, jo, pārtraucot zāļu lietošanu, pat uz neilgu laika periodu, vīrusa iedarbība var pastiprināties. Šādā gadījumā slimību var būt grūtāk ārstēt.

Ja Jums ir HIV infekcija un B hepatīts, ir īpaši svarīgi, lai Jūs nepārtrauktu Stribild ārstēšanu, pirms neesat konsultējies ar ārstu. Jums var būt jāveic asins analīzes vairākus mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas. Dažiem pacientiem ar progresējušu aknu slimību vai cirozi, ārstēšanās pārtraukšana nav ieteicama, jo tā var pastiprināt Jūsu hepatītu, kas var būt dzīvībai bīstami.

→ **Nekavējoties informējiet ārstu** par jauniem vai neparastiem simptomiem pēc ārstēšanas pārtraukšanas, īpaši par simptomiem, ko Jūs saistāt ar B hepatīta infekciju (piemēram, ādas vai acu baltās daļas dzeltēšana, tumšs “tējas krāsas” urīns, gaišas krāsas izkārnījumi, apetītes zudums uz vairākām dienām vai ilgāk, slikta dūša vai vemšana, vai sāpes vēdera apvidū).

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

HIV infekcijas ārstēšanas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs. Tas daļēji tiek saistīts ar veselības atgūšanu un dzīvesveidu, bet lipīdu līmeņa izmaiņu gadījumā – dažreiz arī ar zālēm pret HIV. Jūsu ārsts veiks izmeklējumus, lai atklātu šīs izmaiņas.

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Ārstējot HIV infekciju, ne vienmēr ir iespējams noteikt, vai nevēlamās blakusparādības ir Stribild, citu vienlaicīgi lietoto zāļu vai pašas HIV infekcijas sekas.

Iespējamās nopietnās blakusparādības: nekavējoties pastāstiet ārstam

- **Laktātacidoze** (palielināts pienskābes daudzums asinīs) ir reta, bet potenciāli dzīvībai bīstama dažu HIV medikamentu blakusparādība. Laktātacidoze biežāk rodas sievietēm, īpaši ar ievērojamu lieko svaru, un cilvēkiem ar aknu slimību. Par laktātacidozi var liecināt šādas pazīmes:
 - dziļa, ātra elpošana;
 - nogurums vai miegainība;
 - slikta dūša (nelabums), slikta pašsajūta (vemšana);
 - sāpes vēderā.

→ **Ja Jūs domājat, ka Jums varētu būt laktātacidoze, nekavējoties pastāstiet ārstam.**

- **Iekaisuma vai infekcijas pazīmes.** Dažiem pacientiem ar progresējušu HIV infekciju (AIDS) un oportūnistiskām infekcijām anamnēzē (infekcijas, kas attīstās cilvēkiem ar imūnsistēmas nomākumu), var rasties iepriekšējo infekciju iekaisuma simptomi vai pazīmes drīz pēc anti-HIV terapijas uzsākšanas. Šie simptomi var liecināt, ka Jūsu organisma uzlabotā imūnsistēma cīnās ar infekciju, kas iepriekš noritējusi bez redzamiem simptomiem. Papildus oportūnistiskām infekcijām, uzsākot lietot zāles HIV infekcijas ārstēšanai, var veidoties arī autoimūni traucējumi (slimības, kas veidojas, kad imūnsistēma iedarbojas uz veselajiem organisma audiem). Autoimūnie traucējumi var veidoties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas. Ja novērojat jebkādas infekcijas simptomus vai citus simptomus, piemēram, muskuļu vājumu, vājuma parādīšanos plaukstās un pēdās, kas pārvietojas augšup uz ķermeni, sirdsklauves, trīci vai hiperaktivitāti, lūzdu, nekavējoties informējiet ārstu, lai saņemtu nepieciešamo ārstēšanu.

→ Ja ievērojat kādus iekaisuma vai infekcijas simptomus, nekavējoties pastāstiet ārstam.

Ļoti bieži sastopamas blakusparādības

(tās var rasties vismaz 1 no katriem 10 ārstētiem pacientiem)

- caureja;
- vemšana;
- slikta dūša (nelabums);
- vājuma sajūta;
- galvassāpes, reibonis;
- izsitumi.

Analīzēs var konstatēt arī:

- samazinātu fosfātu līmeni asinīs;
- paaugstinātu kreatīnkināzes līmeni asinīs, kas var izraisīt muskuļu sāpes un vājumu.

Bieži sastopamas blakusparādības

(tās var rasties 1-10 no katriem 100 ārstētiem pacientiem)

- apetītes trūkums;
- miega traucējumi (bezmiegs), neparasti sapņi;
- sāpes, sāpes vēderā;
- gremošanas traucējumi, kas rada nepatīkamu sajūtu pēc ēšanas (*dispepsija*);
- uzpūšanās sajūta;
- aizcietējumi, gāzes (*vēdera pūšanās*);
- izsitumi (tostarp sarkani plankumi vai pūtītes, dažreiz ar čūlošanos un ādas pietūkumu), kas var būt alerģiska reakcija, nieze, ādas krāsas pārmaiņas, tostarp tumšāku ādas krāsas plankumu veidā;
- citas alerģiskas reakcijas;
- nogurums;
- kaulu masas samazināšanās.

Analīzēs var konstatēt arī:

- zemu balto asins šūnu skaitu (kas var padarīt Jūs jutīgāku pret infekciju);
- paaugstinātu cukura, taukskābju (triglicerīdu), bilirubīna līmeni asinīs;
- aknu un aizkuņģa dziedzera darbības problēmas;
- paaugstinātu kreatinīna līmeni asinīs.

Retāk sastopamās blakusparādības

(tās var rasties līdz 1 no katriem 100 ārstētiem pacientiem)

- domas par pašnāvību un pašnāvības mēģinājums (pacientiem, kuriem iepriekš bijusi depresija vai garīgās veselības traucējumi), depresija;
- sāpes mugurā, ko izraisa nieru darbības problēmas, tostarp nieru mazspēja. Jūsu ārsts var veikt asins analīzes, lai pārlicinātos, ka nieres darbojas pareizi;
- nieru kanāliņu šūnu bojājumi;
- sejas, lūpu, mēles vai rīkles pietūkums;
- sāpes vēderā, ko izraisa aizkuņģa dziedzera iekaisums (*pankreatīts*);
- muskuļu sabrukums, muskuļu sāpes, muskuļu vājums.

Analīzēs var konstatēt arī:

- anēmiju (zems sarkano asins šūnu skaits);
- kālija līmeņa pazemināšanos asinīs;
- pārmaiņas urīnā.

Reti sastopamas blakusparādības

(tās var rasties līdz 1 no katriem 1000 ārstētiem pacientiem)

- laktatācidoze (skatīt Iespējamās nopietnās blakusparādības: nekavējoties pastāstiet ārstam)

- dzeltena ādas vai acu krāsa, nieze, vai sāpes vēderā, ko izraisa aknu iekaisums (*hepatīts*);
- taukainas aknas;
- nieru iekaisums (*nefrīts*);
- liela urīna daudzuma izdalīšanās un slāpes (*nefrogēniskais necukura diabēts*);
- kaulu atmiekšķēšanās (ar kaulu sāpēm un dažkārt izraisot lūzumus).

Nieru kanāliņu šūnu bojājums var izraisīt muskuļu sabrukumu, kaulu atmiekšķēšanos (ar kaulu sāpēm un dažkārt izraisot lūzumus), muskuļu sāpes, muskuļu vājumu un kālija vai fosfātu līmeņa pazemināšanos asinīs.

→ Ja kāda no šīm blakusparādībām pastiprinās, pastāstiet to ārstam.

Citas blakusparādības, kuras var novērot HIV ārstēšanas laikā

Sekojošo blakusparādību biežums nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

- **Kaulu problēmas.** Dažiem pacientiem, kuri lieto kombinētās pretretrovīrusu terapijas līdzekļus kā Stribild, var attīstīties kaulu slimība, ko sauc par *osteonekrozi* (kaulaudu atmiršana, ko izraisa asins apgādes zudums kaulā). Šo zāļu lietošana ilgāku laiku, kortikosteroīdu lietošana, alkohola lietošana, smags imūnsistēmas nomākums un palielināts ķermeņa svars var būt daži no daudzajiem šīs slimības riska faktoriem. Osteonekrozes pazīmes ir:
 - locītavu stīvums;
 - smeldze un sāpes (īpaši gūžās, ceļos un plecos);
 - apgrūtinātas kustības.

Cita iedarbība bērniem

- Bērniem, kurus ārstē ar emtricitabīnu ļoti bieži novēro ādas krāsas izmaiņas, tai skaitā
 - tumšus ādas plankumus.
- Bērniem bieži novēro sarkano asinsķermenīšu skaita samazināšanos (anēmiju),
 - tas izraisa bērnam nogurumu vai elpas trūkumu.

→ Ja ievērojat kādu no šīm blakusparādībām, pastāstiet ārstam.

→ Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Stribild

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz pudeles un kastītes pēc „Der. līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma. Uzglabāt cieši noslēgtā pudelē.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Stribild satur

Aktīvās vielas ir elvitegravīrs, kobicistats, emtricitabīns un tenofovīra disopoksils. Katra Stribild apvalkotā tablete satur 150 mg elvitegravīra, 150 mg kobicistata, 200 mg emtricitabīna un 245 mg tenofovīra disopoksila (atbilst 300 mg tenofovīra disopoksila fumarāta vai 136 mg tenofovīra).

Citas sastāvdaļas ir

Tabletes kodols:

kroskarmelozes nātrija sāls (E468), hidroksipropilceluloze (E463), laktozes monohidrāts, magnija stearāts (E572), mikrokristāliskā celuloze (E460), silīcija dioksīds (E551), nātrija laurilsulfāts.

Apvalks:

indigokarmīna alumīnija laka (E132), makrogols 3350 (E1521), polivinilspirts (daļēji hidrolizēts) (E1203), talks (E553b), titāna dioksīds (E171), dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

Stribild ārējais izskats un iepakojums

Stribild apvalkotās tabletes ir zaļas, kapsulas formas tabletes, ar iegravētu uzrakstu „GSI” vienā pusē un numuru „1”, kas ieskaits kvadrātveida lodziņā otrā tabletes pusē. Stribild ir pieejams pudelēs pa 30 tabletēm (ar silikagēla mitruma absorbentu, kam jāatrodas pudelē, lai pasargātu no mitruma). Silikagēla mitruma absorbents atrodas atsevišķā paciņā vai kārbā un to nedrīkst norīt.

Pieejami šāda lieluma iepakojumi: kartona kastītes, kuras satur 1 pudeli ar 30 apvalkotām tabletēm un kartona kastītes, kuras satur 90 (3 pudeles x 30) apvalkotās tabletes. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Īrija

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta <{MM/GGGG}> <{GGGG. mēnesis}>

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.

IV PIELIKUMS

ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMU IZMAIŅU PAMATOJUMS

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC*) novērtējuma ziņojumu par tenofovīra disoprosila periodiski atjaunojamo (-ajiem) drošuma ziņojumu(-iem) (PADZ), *PRAC* zinātniskie secinājumi ir šādi:

Ņemot vērā pieejamos datus par kaulu minerālā blīvuma samazināšanos no klīniskajiem pētījumiem, zinātniskās literatūras un spontānajiem ziņojumiem, *PRAC* uzskata, ka cēloniskā saistība starp kobicistata/elvitegravīra/emtricitabīna/tenofovīra disoprosila lietošanu un kaulu minerālā blīvuma samazināšanos ir vismaz pamatoti iespējama. *PRAC* arī uzskatīja, ka pašreizējais brīdinājums/piesardzība attiecībā uz ietekmi uz kauliem ir jāpastiprina. *PRAC* secināja, ka attiecīgi jāgroza zāļu informācija kobicistatu/elvitegravīru/emtricitabīnu/tenofovīra disoprosilu saturošām zālēm.

Izskatot *PRAC* ieteikumu, *CHMP* piekrīt *PRAC* vispārējiem secinājumiem un ieteikuma pamatojumam.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par kobicistatu/elvitegravīru/emtricitabīnu/tenofovīra disoprosilu, *CHMP* uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur aktīvo vielu kobicistatu/elvitegravīru/emtricitabīnu/tenofovīra disoprosilu, ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CHMP iesaka mainīt reģistrācijas nosacījumus.