

ANNESS I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Stribild 150 mg/150 mg/200 mg/245 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 150 mg ta' elvitegravir, 150 mg ta' cobicistat, 200 mg ta' emtricitabine u 245 mg ta' tenofovir disoproxil (ekwivalenti għal 300 mg ta' tenofovir disoproxil fumarate jew 136 mg ta' tenofovir).

Eċċipjenti b'effett magħruf

Kull pillola fiha 10.4 mg ta' lactose (bħala monohydrate).

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

Pillola miksija b'rita, ħadra, forma ta' kapsula, b'daqs ta' 20 mm x 10 mm, b'"GSI" imnaqqxa fuq naha waħda u n-numru "1" imdawwar b'kaxxa kwadra fuq in-naha l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Stribild huwa indikat għall-trattament ta' infezzjoni bil-virus tal-immunodeficijenza umana-1 (HIV-1) f'adulti b'età ta' 18-il sena u aktar li qatt ma ġew ittrattati fil-passat b'mediċini antiretrovirali jew li huma infettati b'HIV-1 mingħajr mutazzjonijiet magħrufa assoċjati ma' reżistenza għal kwalunkwe mit-tliet sustanzi antiretrovirali fi Stribild (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 5.1).

Stribild huwa indikat ukoll għat-trattament ta' infezzjoni bl-HIV-1 f'adolessenti b'età ta' 12 sa < 18-il sena li jiżnu ≥ 35 kg li huma infettati b'HIV-1 mingħajr mutazzjonijiet magħrufa assoċjati ma' reżistenza għal kwalunkwe waħda mit-tliet sustanzi antiretrovirali fi Stribild u li esperjenzaw tossiċitajiet li jipprekludu l-użu ta' korsijiet oħra li ma fihomx tenofovir disoproxil (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-terapija għandha tinbeda minn tabib b'esperjenza fl-immaniġġjar ta' infezzjoni HIV.

Pożoloġija

Adulti u adolessenti b'età ta' 12-il sena jew aktar li jiżnu mill-inqas 35 kg: Pillola waħda, darba kuljum mal-ikel.

Jekk il-pazjent jinsa jieħu doża ta' Stribild fi żmien 18-il siegħa mill-hin li fih tittieħed is-soltu, il-pazjent għandu jieħu Stribild mal-ikel kemm jista' jkun malajr u jkompli bl-iskeda tad-dożaġġ normali. Jekk pazjent jinsa jieħu doża ta' Stribild b'iktar minn 18-il siegħa u jkun kważi wasal il-hin għad-doża li jmiss, il-pazjent m'għandux jieħu d-doża maqbuza u għandu sempliċement ikompli bl-iskeda tad-dożaġġ tas-soltu.

Jekk il-pazjent jirremetti fi żmien siegħa minn meta jkun ħa Stribild, għandha tittieħed pillola oħra.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

M'hemmx informazzjoni fuqhiex wiehed jista' jagħti rakkomandazzjoni għall-pazjenti ta' 'l fuq minn 65 sena (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1). Stribild għandu jingħata b'kawtela lil pazjenti anzjani (ara sezzjoni 4.4).

Adulti b'indeboliment renali

Stribild m'għandux jinbada f'pazjenti bi tneħħija tal-krejinina taħt 70 mL/min (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2). Ara sezzjoni 4.4 dwar il-bidu ta' Stribild f'pazjenti bi tneħħija tal-krejinina taħt 90 mL/min.

Stribild għandu jitwaqqaf jekk it-tneħħija tal-krejinina taqa' taħt il-50 mL/min matul it-trattament bi Stribild għax aġġustament fl-intervall tad-doża hu meħtieġ għal emtricitabine u tenofovir disoproxil u dan ma jkunx jista' jinkiseb bil-pillola kombinata ta' doża fissa (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2). Ara sezzjoni 4.4 dwar pazjenti bi tneħħija tal-krejinina li taqa' taħt is-70 mL/min waqt li jkunu fuq trattament bi Stribild.

Pazjenti pedjatriċi b'indeboliment renali

L-użu ta' Stribild mhuwiex rakkomandat f'pazjenti pedjatriċi taħt it-18-il sena b'indeboliment renali (ara sezzjoni 4.4).

Indeboliment epatiku

L-ebda aġġustament fid-doża ta' Stribild mhu meħtieġ f'pazjenti b'indeboliment epatiku hafif (Child-Pugh Klassi A) jew moderat (Child-Pugh Klassi B). Stribild ma giex studjat f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever (Child-Pugh Klassi C). Għalhekk, Stribild mhuwiex rakkomandat għall-użu f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Jekk Stribild jitwaqqaf f'pazjenti infettati kemm bl-HIV kif ukoll bil-virus tal-epatite B (HBV), dawn il-pazjenti għandhom ikunu immonitorjati mill-qrib għal evidenza tal-epatite li tmur għall-aġġar (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Stribild fit-tfal taħt it-12-il sena jew li jiżnu < 35 kg għadhom ma ġewx determinati s'issa (ara sezzjoni 5.2).

Metodu ta' kif għandu jingħata

Stribild għandu jittiehed b'mod orali, darba kuljum, mal-ikel (ara sezzjoni 5.2). Il-pillola miksija b'rita m'għandhiex tintmagħad jew titfarrak.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Pazjenti li fil-passat waqqfu t-trattament b'tenofovir disoproxil minhabba tossiċità renali, bi jew mingħajr t-treġġiġh lura tal-effetti wara t-twaqqif.

L-għoti flimkien ma' prodotti mediċinali li huma dipendenti hafna fuq CYP3A għat-tneħħija u li għalihom il-konċentrazzjonijiet fil-plażma huma assoċjati ma' każijiet serji u/jew ta' periklu għall-ħajja, huwa kontraindikat. Għalhekk, Stribild m'għandux jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali li jinkludu, iżda li mhumiex limitati għal, dan li ġej (ara sezzjoni 4.5):

- antagonisti tal-adrenoriċettur alpha 1: alfuzosin
- mediċini antiarritmiċi: amiodarone, quinidine
- derivattivi ta' ergot: dihydroergotamine, ergometrine, ergotamine

- mediċini tal-motilità gastrointestinali: cisapride
- impedituri ta' HMG Co-A reductase: lovastatin, simvastatin
- mediċini newroleptiċi/antipsikotiċi: pimozone, lurasidone
- impedituri ta' PDE-5: sildenafil għat-trattament ta' pressjoni għolja fl-arterja pulmonari
- mediċini sedattivi/ipnotiċi: midazolam li jingħata mill-ħalq, triazolam

L-għoti flimkien ma' prodotti mediċinali li huma indutturi qawwija ta' CYP3A minhabba l-potenzjal għal telf ta' rispons viroloġiku u reżistenza possibbli għal Stribild, huwa kontraindikata. Għalhekk, Stribild m'għandux jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali li jinkludu, iżda li mhumiex limitati għal, dan li ġej (ara sezzjoni 4.5):

- mediċini kontra l-konvulżjonijiet: carbamazepine, phenobarbital, phenytoin
- antimikobatteriċi: rifampicin
- prodotti li ġejjin mill-ħxejjex: St. John's wort (*Hypericum perforatum*)

L-għoti flimkien ma' dabigatran etexilate, substrat ta' glikoproteina P (P-gp - *P-glycoprotein*), huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.5).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawżjonijiet għall-użu

Effetti fuq il-kliwi u l-għadam fl-adulti

Effetti fuq il-kliwi

Emtricitabine u tenofovir jittnehhew primarjament mill-kliwi permezz ta' filtrazzjoni glomerulari u sekrezzjoni tubulari attiva. Kollass renali, indeboliment renali, kreatinina għolja, ipofosfatimja u tubulopatija prossimali (inkluż is-sindromu ta' Fanconi) kienu rrapportati bl-użu ta' tenofovir disoproxil (ara sezzjoni 4.8).

Bħalissa m'hemmx *data* adegwata biex tiddetermina jekk l-għoti flimkien ta' tenofovir disoproxil u cobicistat huwiex assoċjat ma' riskju akbar ta' reazzjonijiet avversi tal-kliwi meta mqabbel ma' korsijiet li jinkludu tenofovir disoproxil mingħajr cobicistat.

Pazjenti li fil-passat waqqfu t-trattament b'tenofovir disoproxil minhabba tossiċità renali, bi jew mingħajr it-treġġiġh lura tal-effetti wara t-twaqqif, m'għandhomx jiġu ttrattati bi Stribild (ara sezzjoni 4.3).

Monitoraġġ tal-kliwi

Qabel tibda t-trattament bi Stribild

It-tnehhija tal-kreatinina għandha tiġi kkalkulata u l-glucose fl-awrina u l-proteina fl-awrina għandhom jiġu determinati fil-pazjenti kollha. Stribild m'għandux jinbeda f'pazjenti bi tnehhija tal-kreatinina ta' < 70 mL/min. Hu rakkomandat li Stribild ma jinbediex f'pazjenti bi tnehhija tal-kreatinina ta' < 90 mL/min ħlief jekk wara evalwazzjoni tal-għażliet disponibbli tat-trattament, jiġi kkunsidrat li Stribild ikun it-trattament ppreferuta għall-pazjent individwali.

Matul it-trattament bi Stribild

It-tnehhija tal-kreatinina, phosphate fis-serum, glucose fl-awrina u l-proteina fl-awrina għandhom jiġu mmonitorjati kull erba' ġimgħat matul l-ewwel sena, u mbagħad kull tliet xhur matul it-terapija bi Stribild. F'pazjenti li qegħdin f'riskju għal indeboliment renali, monitoraġġ iktar frekwenti tal-funzjoni renali hu meħtieġ.

Cobicistat jinibixxi s-sekrezzjoni tubulari tal-kreatinina u jista' jikkawża żidiet modesti fil-kreatinina fis-serum u tnaqqis modest fit-tnehhija tal-kreatinina (ara sezzjoni 4.8). Pazjenti li jkollhom żieda kkonfermata fil-kreatinina fis-serum ta' aktar minn 26.5 µmol/L (0.3 mg/dL) mil-linja bażi għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għas-sigurtà tal-kliwi.

Ara wkoll taht L-għoti flimkien ma' prodotti mediċinali oħrajn iktar 'il quddiem.

Ġestjoni tal-kliewi

Jekk il-phosphate fis-serum huwa < 0.48 mmol/L (1.5 mg/dL) jew it-tneħħija tal-kreatinina tonqos għal < 70 mL/min, il-funzjoni renali għandha tkun evalwata mill-ġdid fi żmien ġimgħa, inkluż il-kejl tal-koncentrazzjonijiet tal-glucose fid-demm, tal-potassium fid-demm u tal-glucose fl-awrina (ara sezzjoni 4.8). Hu rakkomandat li Stribild jitwaqqaf f'pazjenti bi tneħħija tal-kreatinina li taqa' għal < 70 mL/min matul it-trattament hlief jekk jiġi kkunsidrat li l-benefiċċju potenzjali ta' din il-kombinazzjoni ta' mediċini antiretrovirali għall-pazjent individwali tiżboq ir-riskji possibbli li kieku l-pazjent ikompli bit-terapija. Il-waqfien tat-trattament bi Stribild għandu wkoll jiġi kkunsidrat f'każ ta' tnaqqis progressiv tal-funzjoni renali meta l-ebda kawża oħra ma tkun ġiet identifikata.

Stribild għandu jitwaqqaf f'pazjenti bi tneħħija tal-kreatinina kkonfermata li taqa' għal < 50 mL/min (minhabba li l-aġġustamenti tal-intervall tad-doża meħtieġa mhumiex possibbli bl-użu ta' din il-pillola kombinata ta' doża fissa) jew bi tnaqqis fil-livell ta' phosphate fis-serum għal < 0.32 mmol/L (1.0 mg/dL) (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Effetti fuq l-għadam

Anormalitajiet fl-għadam bħal osteomalaċja li jistgħu jidhru bħala wġiħ persistenti jew li qed jiggrava fl-għadam, u li b'mod mhux frekwenti jistgħu jikkontribwixxu għal ksur jistgħu jkunu assoċjati mat-tubulopatija prossimali tal-kliewi kkaġunata minn tenofovir disoproxil (ara sezzjoni 4.8).

Fl-Istudju ta' Fażi 3 GS-US-236-0103, il-BMD ġiet evalwata f'sottosett li fih il-parteciċipanti ma ntgħażlux b'mod każwali ta' 120 individwu (grupp ta' Stribild n = 54; atazanavir imsaħħaħ b'ritonavir (ATV/r) flimkien mal-grupp ta' emtricitabine (FTC)/tenofovir disoproxil n = 66). Il-medja ta' tnaqqis perċentwali fil-BMD mil-linja bażi sal-Ġimgħa 144 fil-grupp ta' Stribild kienet komparabbli mal-grupp ta' ATV/r+FTC/tenofovir disoproxil fis-sinistra tad-dahar lumbari (-1.43% kontra -3.68%, rispettivament) u fil-ġenbejn (-2.83% kontra -3.77%, rispettivament). Fl-istudji ta' Fażi 3 GS-US-236-0102 u GS-US-236-0103, seħħ ksur fl-għadam f'27-il individwu (3.9%) fil-grupp ta' Stribild, 8 individwi (2.3%) fil-grupp ta' EFV/FTC/tenofovir disoproxil, u 19-il individwu (5.4%) fil-grupp ta' ATV/r+FTC/tenofovir disoproxil.

Ġie osservat tnaqqis fid-densità minerali tal-għadam (BMD, *bone mineral density*) b'tenofovir disoproxil fi provi kliniċi kkontrollati *randomised* li damu sa 144 ġimgħa f'pazjenti infettati bl-HIV jew bl-HBV. Dan it-tnaqqis fil-BMD ġeneralment tjiieb wara t-twaqqif tat-trattament.

Fi studji oħrajn (prospettivi u cross-sectional), l-aktar tnaqqis evidenti fil-BMD ġie osservat f'pazjenti ttrattati b'tenofovir disoproxil bħala parti minn kors li fih impeditur ta' protease imsaħħaħ. B'mod globali, minhabba l-anormalitajiet fl-għadam assoċjati ma' tenofovir disoproxil u l-limitazzjonijiet ta' *data* fit-tul dwar l-impatt ta' tenofovir disoproxil fuq is-saħħa tal-għadam u r-riskju ta' ksur, korsijiet alternattivi ta' trattament għandhom jiġu kkunsidrati għal pazjenti b'osteoporozzi jew b'passat mediku ta' ksur tal-għadam.

Jekk ikun hemm suspett jew jiġu osservati xi anormalitajiet fl-għadam, għandha tinkiseb konsultazzjoni xierqa.

Effetti fuq il-kliewi u l-għadam fil-popolazzjoni pedjatrika

Hemm incertezzu assoċjati mal-effetti fit-tul tat-tossicità tal-għadam u renali b'tenofovir disoproxil. Barra minn hekk, ir-riversibbiltà tat-tossicità renali ma tistax tiġi żgurata għalkollox. Għalhekk, hu rakkomandat approċċ multidixxiplinari biex jiġi evalwat b'mod adegwat fuq bażi ta' każ b'każ il-bilanċ bejn il-benefiċċji u r-riskji tat-trattament, jiġi deċiż il-monitoraġġ xieraq matul it-trattament (inkluża deċiżjoni għat-twaqqif tat-trattament) u titqies il-ħtieġa għal supplimentazzjoni.

Effetti fuq il-kliewi

Ġew irrappurtati reazzjonijiet avversi tal-kliewi konsistenti ma' tubulopatija renali prossimali f'pazjenti pedjatriċi infettati bl-HIV-1 b'età ta' sentejn sa < 12-il sena fi studju kliniku ta' tenofovir disoproxil (GS-US-104-0352) (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.1).

Monitoraġġ tal-kliwi

Il-funzjoni renali (it-tneħħija tal-kreatinina u l-glucose fl-awrina u l-proteina fl-awrina) għandha tiġi evalwata qabel il-bidu tat-trattament, u t-tneħħija tal-kreatinina, il-phosphate fis-serum, il-glucose fl-awrina u l-proteina fl-awrina għandhom jiġu mmonitorjati matul it-trattament bħal fl-adulti infettati bl-HIV-1 (ara iktar 'il fuq).

Gestjoni tal-kliwi

Jekk il-phosphate fis-serum jiġi kkonfermat bħala < 0.96 mmol/L (3.0 mg/dL) fi kwalunkwe pazjent pedjatriku li jkun qed jirċievi Stribild, il-funzjoni renali għandha tiġi evalwata mill-ġdid fi żmien ġimgħa, inkluż il-kejl tal-konċentrazzjonijiet tal-glucose fid-demm, tal-potassium fid-demm u tal-glucose fl-awrina (ara sezzjoni 4.8, tubulopatija prossimali). Jekk ikun hemm suspett jew jiġu identifikati xi anormalitajiet renali, għandha tinkiseb konsultazzjoni minn nefrologu biex jiġi kkunsidrat il-waqfien temporanju tat-trattament. Il-waqfien temporanju tat-trattament bi Stribild għandu jiġi kkunsidrat ukoll f'każ ta' tnaqqis progressiv tal-funzjoni renali meta l-ebda kawża oħra ma tkun ġiet identifikata. Bħal fl-adulti, l-adolesxenti li jkollhom żieda kkonfermata fil-kreatinina fis-serum ta' aktar minn $26.5 \mu\text{mol/L}$ (0.3 mg/dL) mil-linja bażi għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għas-sigurtà tal-kliwi (ara iktar 'il fuq).

L-għoti flimkien u r-riskju ta' tossiċità renali

Japplikaw l-istess rakkomandazzjonijiet bħal fl-adulti (ara L-għoti flimkien ma' prodotti mediċinali oħrajn iktar 'il quddiem).

Indeboliment renali

L-użu ta' Stribild mhuwiex rakkomandat f'pazjenti pedjatriċi b'indeboliment renali (ara sezzjoni 4.2). Stribild m'għandux jinbeda f'pazjenti pedjatriċi b'indeboliment renali u għandu jitwaqqaf f'pazjenti pedjatriċi li jiżviluppaw indeboliment renali matul it-terapija bi Stribild.

Effetti fuq l-għadam

Tenofovir disoproxil jista' jikkawża tnaqqis fil-BMD. L-effetti tal-bidliet fil-BMD assoċjati ma' tenofovir disoproxil fuq is-saħħa tal-għadam fit-tul u r-riskju ta' ksur fil-futur mhumiex ċerti (ara sezzjoni 5.1).

Fi studju kliniku ta' pazjenti infettati bl-HIV-1 li qatt ma ngħataw trattament fil-passat b'età ta' 12 sa < 18 -il sena ($N=50$), ġie osservat tnaqqis żgħir fil-medja tal-punteggi Z tal-BMD wara trattament bi Stribild (ara sezzjoni 4.8).

Jekk jiġu identifikati jew ikun hemm suspett ta' xi anormalitajiet fl-għadam f'pazjenti pedjatriċi, għandha tinkiseb konsultazzjoni minn endokrinologu u/jew nefrologu.

Pazjenti infettati kemm bl-HIV kif ukoll bil-virus ta' l-epatite B jew Ċ

Pazjenti b'epatite kronika B jew Ċ u li huma ttrattati b'terapija antiretrovirali huma f'riskju akbar għal reazzjonijiet avversi epatiċi severi u potenzjalment fatali.

It-tobba għandhom jirreferu għal-linji gwida kurrenti tat-trattament ta' l-HIV għall-aħjar immaniġġjar ta' infezzjoni bl-HIV f'pazjenti li huma infettati ukoll bil-virus ta' l-epatite B (HBV).

Fil-każ ta' terapija antivirali konkomitanti għall-epatite B jew Ċ, jekk jogħġbok irreferi wkoll għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott rilevanti għal dawn il-prodotti mediċinali. Stribild m'għandhux jingħata fl-istess ħin ma' prodotti mediċinali oħrajn li fihom tenofovir disoproxil, lamivudine jew adefovir dipivoxil li jintużaw għal trattament ta' infezzjoni bil-virus tal-epatite B.

It-twaqqif tat-trattament bi Stribild f'pazjenti infettati kemm bl-HIV kif ukoll bl-HBV jista' jkun assoċjat ma' epatite severa u akuta li tmur għall-aħgar. Pazjenti infettati kemm bl-HIV kif ukoll bl-HBV li jwaqqfu Stribild għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib b'eżaminazzjonijiet kemm kliniċi u kemm tal-laboratorju almenu għal diversi xhur wara li jitwaqqaf it-trattament. Jekk ikun xieraq, il-bidu tat-trattament kontra l-epatite B jista' jkun meħtieġ. F'pazjenti b'mard avanzat tal-fwied jew ċirrozi,

it-twaqqif tat-trattament mhuwiex rakkomandat għax li l-epatite tmur għall-aġġar wara t-trattament jista' jwassal għal dikumpens epatiku.

Mard tal-fwied

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Stribild ma kienux stabbiliti f'pazjenti b'disturbi tal-fwied sinifikanti. Il-farmakokinetiċi ta' emtricitabine ma ġewx studjati f'pazjenti b'indeboliment epatiku. Il-farmakokinetiċi ta' elvitegravir, cobicistat u tenofovir ġew studjati f'pazjenti b'indeboliment epatiku moderat. Stribild ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever (Child-Pugh Klassi C). L-ebda aġġustament fid-doża ta' Stribild mhu meħtieġ f'pazjenti b'indeboliment epatiku hafif (Child-Pugh Klassi A), jew moderat (Child-Pugh Klassi B) (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Pazjenti li diġà jbatu minn disfunzjoni tal-fwied li tinkludi epatite attiva kronika, għandhom żieda fil-frekwenza ta' anormalitajiet tal-fwied waqt it-terapija antiretrovirali kombinata (CART) u jeħtieġ li jiġu monitorjati skond il-prattika normali. Jekk ikun hemm xi evidenza li l-mard tal-fwied qed imur għall-aġġar f'pazjenti bħal dawn, l-interruzzjoni jew it-twaqqif tat-trattament għandhom ikunu kkunsidrati.

Parametri tal-piż u metabolici

Matul terapija antiretrovirali tista' sseħħ żieda fil-piż u fil-livelli ta' lipidi u glukozju fid-demm. Dawn il-bidliet jistgħu parzjalment ikunu marbutin ma' kontroll tal-mard u l-istil ta' hajja. Għal-lipidi, f'xi każijiet hemm evidenza ta' effetti tat-trattament, filwaqt li għaż-żieda fil-piż m'hemm l-ebda evidenza qawwija li tirrelata dan ma' xi trattament partikolari. Għall-monitoraġġ tal-lipidi u glukozju fid-demm, issir referenza għal linji gwida stabbiliti għat-trattament tal-HIV. Id-disturbi tal-lipidi għandhom jiġu ġestiti b'mod klinikament xieraq.

Disfunzjoni mitokondrijali wara esponiment *in utero*

Analogi tan-nukleos(t)idi jista' jkollhom impatt fuq il-funzjoni tal-mitokondrija sa grad varjabbli, li hu l-aktar notevoli bi stavudine, didanosine u zidovudine. Kien hemm rapporti ta' disfunzjoni tal-mitokondrija fi trabi li huma negattivi għal HIV li kienu esposti fl-utru u/jew wara t-twelid għall-analogi tan-nukleos(t)idi; dawn kienu jikkonċernaw b'mod predominanti t-trattament b'korsijiet li kien fihom zidovudine. L-effetti avversi ewlenin li kienu rrappurtati huma disturbi ematoloġiċi (anemija, newtropsenja), u disturbi fil-metaboliżmu (iperlaktejtimja, iperlajpejżimja). Dawn l-avvenimenti ta' spiss kienu transitorji. Disturbi newroloġiċi li dehru iktar tard ġew irrappurtati b'mod rari (ipertonja, konvulżjoni, imġieba mhux normali). Bħalissa għadu mhux magħruf jekk dawn id-disturbi newroloġiċi jgħaddux maż-żmien jew humiex permanenti. Dawn is-sejbiet għandhom jiġu kkunsidrati għal kull tarbija esposta fl-utru għall-analogi tan-nukleos(t)idi li jkollhom riżultati kliniċi severi ta' etjoloġija mhux magħrufa, b'mod partikolari riżultati newroloġiċi. Dawn is-sejbiet ma jaffettwawx ir-rakkomandazzjonijiet nazzjonali kurrenti għall-użu tat-terapija antiretrovirali f'nisa tqal għall-prevenzjoni tat-trażmissjoni vertikali ta' HIV.

Sindromu tar-Riattivazzjoni Immuni

F'pazjenti infettati bl-HIV b'defiċjenza immuni severa fiż-żmien tal-bidu ta' CART, tista' sseħħ reazzjoni infjammatorja għal patoġeni opportunistiċi asintomatiċi jew residwali u tista' tikkawża kundizzjonijiet kliniċi serji, jew tiggrava s-sintomi. Tipikament, reazzjonijiet bħal dawn kienu osservati matul l-ewwel ftit ġimgħat jew xhur mill-bidu ta' CART. Eżempji rilevanti jinkludu retinite ċitomegalovirus, infezzjonijiet mikobatterjali ġeneralizzati u/jew fokali, u pulmonite tat-tip *Pneumocystis jirovecii*. Kwalunkwe sintomu ta' infjammazzjoni għandu jiġu evalwat u t-trattament jinbeda meta meħtieġ.

Disturbi awtoimmuni (bħall-marda ta' Graves u epatite awtoimmuni) ġew irrappurtati wkoll li seħħew fl-isfond ta' riattivazzjoni immuni; madankollu, iż-żmien irrappurtat sal-bidu tagħhom hu iktar varjabbli u dawn l-avvenimenti jistgħu jseħħu hafna xhur wara l-bidu tat-trattament.

Infezzjonijiet opportunistiċi

Pazjenti li jkunu qed jirċievu Stribild jew kwalunkwe terapija antiretrovirali oħra jistgħu jkomplu jiżviluppaw infezzjonijiet opportunistiċi u kumplikazzjonijiet oħra tal-infezzjoni tal-HIV, u għalhekk għandhom jibqgħu taħt osservazzjoni klinika mill-qrib minn tobbja b'esperjenza fit-trattament ta' pazjenti b'mard assoċjat mal-HIV.

Osteonekrozi

Għalkemm l-etjoloġija hi kkunsidrata li tkun ġejja minn ħafna fatturi (li jinkludi l-użu ta' kortikosteroidi, konsum tal-alkohol, immunosoppressjoni severa, indiċi oġġla tal-piż tal-ġisem), kienu rrapportati każijiet ta' osteonekrozi partikularment f'pazjenti li jkollhom mard tal-HIV li jkun fi stadju avanzat u/jew esponiment fit-tul għal CART. Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jieħdu parir mediku jekk ikollhom uġiġh fil-ġogi, ebusija fil-ġogi jew jekk ikollhom diffikultà biex jitharrku.

L-għoti flimkien ma' prodotti mediċinali oħrajn

Stribild hu indikat għall-użu bħala kors shiħ għat-trattament ta' infezzjoni bl-HIV-1 u ma jridx jingħata ma' prodotti antiretrovirali oħrajn (ara sezzjoni 4.5).

Stribild m'għandux jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali oħrajn li fihom tenofovir disoproxil, lamivudine jew adefovir dipivoxil li jintużaw għat-trattament ta' infezzjoni bil-virus tal-epatite B, jew ma' prodotti mediċinali oħra li fihom tenofovir alafenamide.

L-użu flimkien ma' prodotti mediċinali nefrotossiċi

L-użu ta' Stribild flimkien ma' jew fi żmien qasir minn meta jkun ittiegħ prodott mediċinali nefrotossiku, eż. aminoglycosides, amphotericin B, foscarnet, ganciclovir, pentamidine, vancomycin, cidofovir jew interleukin 2 (imsejjah ukoll aldesleukin) għandu jiġi evitat (ara sezzjoni 4.5). Jekk l-użu ta' Stribild flimkien ma' sustanzi nefrotossiċi ma jstax jiġi evitat, il-funzjoni renali trid tiġi mmonitorjata kull ġimgħa.

Każijiet ta' insuffiċjenza tal-kliwi akuta wara l-bidu ta' doża għolja jew mediċini multipli antinfjammatorji mhux steroidi (NSAIDs, *non-steroidal anti-inflammatory drugs*) ġew irrappurtati f'pazjenti ttrattati b'tenofovir disoproxil u b'fatturi ta' riskju għal disfunzjoni renali. Jekk Stribild jingħata flimkien ma' NSAID, il-funzjoni renali għandha tiġi mmonitorjata b'mod adegwat.

Rekwiżiti ta' kontraċezzjoni

Pazjenti nisa li jista' jkollhom it-tfal għandhom jużaw jew kontraċettiv ormonali li jkun fih mill-inqas 30 µg ta' ethinylloestradiol u li jkun fih drospirenone jew norgestimate bħala l-progestogen jew għandhom jużaw metodu affidabbli alternattiv ta' kontraċezzjoni (ara sezzjonijiet 4.5 u 4.6). L-użu ta' Stribild ma' kontraċettivi orali li jkun fihom progestogens oħra għandu jiġi evitat (ara sezzjoni 4.5). Il-konċentrazzjonijiet ta' drospirenone fil-plażma huma mistennija li jżiedu wara l-għoti flimkien ma' Stribild u huwa rakkomandat monitoraġġ kliniku minhabba l-potenzjal għal iperkalemja (ara sezzjoni 4.5).

L-użu ma' ċerti sustanzi antivirali kontra l-epatite C

L-għoti ta' tenofovir disoproxil flimkien ma' ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir jew sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir intwera li jżid il-konċentrazzjonijiet ta' tenofovir fil-plażma, speċjalment meta jintuża flimkien ma' kors ta' HIV li fih tenofovir disoproxil u potenzjatur farmakokinetiku (ritonavir jew cobicistat). Is-sigurtà ta' tenofovir disoproxil fl-ambjent ta' ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir jew sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir u potenzjatur farmakokinetiku ma' gietx stabbilita. Ir-riskji u l-benefiċċji potenzjali assoċjati mal-għoti ta' ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir jew sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir flimkien ma' Stribild għandhom jiġu kkunsidrati, b'mod partikolari f'pazjenti b'riskju miżjud ta' disfunzjoni renali. Pazjenti li jkunu qed jirċievu Stribild flimkien ma' ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir jew sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir għandhom jiġu mmonitorjati għal reazzjonijiet avversi relatati ma' tenofovir disoproxil.

Anzjani

Hemm *data* limitata dwar Stribild f'pazjenti li jkollhom iktar minn 65 sena. Pazjenti anzjani huma aktar probabbli li jkollhom tnaqqis tal-funzjoni renali, għalhekk għandha tinghata attenzjoni partikulari meta pazjenti anzjani jkunu qed jinghataw it-trattament bi Stribild.

Tqala

It-trattament b'cobicitat u elvitegravir matul it-tieni u t-tielet trimestru tat-tqala intwera li jirriżulta f'esponimenti aktar baxxi għal elvitegravir (ara sezzjoni 5.2). Il-livelli ta' cobicitat jonqsu u jistgħu ma jipprovdurx biżżejjed tishih. It-tnaqqis sostanzjali fl-esponiment għal elvitegravir jista' jirriżulta f'falliment viroloġiku u zieda fir-riskju ta' trażmissjoni tal-infezzjoni tal-HIV mill-omm għat-tarbija. Għalhekk, it-terapija bi Stribild m'għandhiex tinbeda matul it-tqala, u n-nisa li johorġu tqal matul it-terapija bi Stribild għandhom jinqalbu fuq kors alternattiv (ara sezzjoni 4.6).

Eċċipjenti

Stribild fih lactose monohydrate. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas totali ta' lactase jew malassorbiment tal-glucose-galactose m'għandhomx jiehdu dan il-prodott mediċinali.

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Minhabba li Stribild fih elvitegravir, cobicitat, emtricitabine u tenofovir disoproxil, kull interazzjoni li giet identifikata ma' dawn is-sustanzi individwalment tista' ssehh bi Stribild. Stribild hu indikat għall-użu bħala kors shih għat-trattament ta' infezzjoni bl-HIV-1 u m'għandux jinghata ma' prodotti antiretrovirali oħrajn. Għalhekk, informazzjoni dwar interazzjonijiet bejn il-mediċini ma' prodotti antiretrovirali oħrajn (li jinkludu impedituri tal-protease u impedituri tan-non-nucleoside reverse transcriptase) mhijiex ipprovduta (ara sezzjoni 4.4). Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

Cobicitat hu impeditur qawwi ta' CYP3A ibbażat fuq il-mekkaniżmu u substrat ta' CYP3A. Cobicitat hu wkoll impeditur dgħajef ta' CYP2D6 u jiġi metabolizzat, sa ċertu punt, minn CYP2D6. It-trasportaturi li cobicitat jinibixxi jinkludu P-gp, BCRP, OATP1B1 u OATP1B3.

L-għoti ta' Stribild flimkien ma' prodotti mediċinali li huma primarjament metabolizzati minn CYP3A jew CYP2D6, jew li huma substrati ta' P-gp, BCRP, OATP1B1 jew OATP1B3, jista' jirriżulta f'zieda tal-konċentrazzjonijiet ta' dawk il-prodotti fil-plażma, li tista' żżid jew ittaqwal l-effett terapewtiku tagħhom u r-reazzjonijiet avversi (ara L-użu fl-istess hin hu kontraindikata u sezzjoni 4.3). L-għoti ta' Stribild flimkien ma' prodotti mediċinali li għandhom metabolit(i) attiv(i) iffurmat(i) minn CYP3A jista' jwassal għal tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' dan/dawn il-metabolit(i) attiv(i).

L-għoti ta' Stribild flimkien ma' prodotti mediċinali li jinibixxu CYP3A jista' jnaqqas it-tnehhija ta' cobicitat, li tirriżulta f'zieda tal-konċentrazzjonijiet ta' cobicitat fil-plażma.

Elvitegravir hu induttur modest u jista' jkollu l-potenzjal li jinduci CYP2C9 u/jew enzimi UGT li jistgħu jiġu indotti; għaldaqstant jista' jnaqqas il-konċentrazzjoni ta' substrati fil-plażma ta' dawn l-enzimi. Elvitegravir jiġi metabolizzat minn CYP3A u, fi grad anqas, minn UGT1A1. Prodotti mediċinali li jinducu attività ta' CYP3A huma mistennija li jżidu t-tnehhija ta' elvitegravir, li tirriżulta fi tnaqqis tal-konċentrazzjoni ta' elvitegravir fil-plażma li tista' jwassal għal telf tal-effett terapewtiku ta' Stribild u l-iżvilupp ta' rezistenza (ara L-użu fl-istess hin hu kontraindikata u sezzjoni 4.3).

L-użu fl-istess hin hu kontraindikata

L-ghoti ta' Stribild flimkien ma' xi prodotti mediċinali li huma primarjament metabolizzati minn CYP3A jista' jirriżulta f'żieda tal-konċentrazzjonijiet ta' dawn il-prodotti fil-plażma, li huma assoċjati mal-potenzjal għal reazzjonijiet serji u/jew ta' periklu għall-ħajja bħal vażospazmu periferali jew iskemija (eż., dihydroergotamine, ergotamine, ergometrine), jew mijopatiya, li tinkludi rabdomijolosi (eż., simvastatin, lovastatin), jew sedazzjoni fit-tul jew żieda fis-sedazzjoni jew tnaqqis respiratorju (eż., midazolam li jingħata mill-ħalq jew triazolam). L-ghoti ta' Stribild flimkien ma' prodotti mediċinali oħrajn primarjament metabolizzati minn CYP3A bħal amiodarone, quinidine, cisapride, pimozi, lurasidone, alfuzosin u sildenafil għal pressjoni għolja arterjali pulmonari hu kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).

L-ghoti ta' Stribild flimkien ma' xi prodotti mediċinali li jinduċu CYP3A bħal St. John's wort (*Hypericum perforatum*), rifampicin, carbamazepine, phenobarbital u phenytoin, jista' jirriżulta fi tnaqqis sinifikanti tal-konċentrazzjonijiet ta' cobicistat u elvitegravir fil-plażma, li jista' jirriżulta f'telf tal-effett terapewtiku u l-iżvilupp ta' reżistenza (ara sezzjoni 4.3).

L-użu fl-istess hin mhuwiex rakkomandat

Prodotti mediċinali eliminati mill-kliewi

Minhabba li emtricitabine u tenofovir huma primarjament eliminati mill-kliewi, l-ghoti ta' Stribild flimkien ma' prodotti mediċinali li jnaqqsu l-funzjoni tal-kliewi jew jikkompetu għas-sekrezzjoni tubulari attiva (eż. cidofovir) jista' jżid il-konċentrazzjonijiet fis-serum ta' emtricitabine, tenofovir u/jew il-prodotti mediċinali li jingħataw flimkien.

L-użu ta' Stribild flimkien ma' jew fi żmien qasir minn meta jkunu ttieħdu prodotti mediċinali nefrotossici għandu jiġi evitat. Xi eżempji jinkludu, iżda mhumiex limitati għal, aminoglycosides, amphotericin B, foscarnet, ganciclovir, pentamidine, vancomycin, cidofovir jew interleukin-2 (imsejjaħ ukoll aldesleukin).

Interazzjonijiet oħra

Interazzjonijiet bejn il-komponenti ta' Stribild u prodotti mediċinali li potenzjalment jingħataw flimkien huma elenkati fit-Tabella 1 hawn taħt (żieda hija indikata b'“↑”, tnaqqis b'“↓”, ebda bidla b'“↔”). L-interazzjonijiet deskritti huma bbażati fuq studji li saru bil-komponenti ta' Stribild bħala mediċini individwali u/jew flimkien, jew huma interazzjonijiet potenzjali tal-mediċina li jistgħu jseħħu ma' Stribild.

Tabella 1: Interazzjonijiet bejn il-komponenti individwali ta' Stribild u prodotti mediċinali oħra

Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla medja f'percentwali fl-AUC, C_{max} , C_{min} ¹	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Stribild
MEDIĊINI KONTRA L-INFEZZJONIJIET		
Antifungali		
Ketoconazole (200 mg darbtejn kuljum)/Elvitegravir (150 mg darba kuljum) ²	Elvitegravir: AUC: ↑ 48% C_{min} : ↑ 67% C_{max} : ↔ Il-konċentrazzjonijiet ta' ketoconazole u/jew cobicistat jistgħu jiżdiedu bl-ghoti flimkien ma' Stribild.	Meta jingħata ma' Stribild, id-doża massima ta' kuljum ta' ketoconazole m'għandhiex taqbeż 200 mg kuljum. Il-kawtela hi meħtieġa u monitoraġġ kliniku hu rakkomandat matul l-ghoti flimkien.

Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla medja f'percentwali fl-AUC, C_{max} , C_{min} ¹	Rakkomandazzjoni dwar l-għoti flimkien ma' Stribild
Itraconazole ³ Voriconazole ³ Posaconazole ³ Fluconazole	L-interazzjoni ma' għetx studjata ma' kwalunkwe wieħed mill-komponenti ta' Stribild. Il-konċentrazzjonijiet ta' itraconazole, fluconazole u posaconazole jistgħu jiġdiedu meta jingħataw flimkien ma' cobicistat. Il-konċentrazzjonijiet ta' voriconazole jistgħu jiġdiedu jew jonqsu meta jingħataw flimkien ma' Stribild.	Għandu jsir monitoraġġ kliniku meta jsir l-għoti flimkien ma' Stribild. Meta jingħataw ma' Stribild, id-doża massima ta' kuljum ta' itraconazole m'għandhiex taqbeż 200 mg kuljum. Hu rakkomandat li ssir evalwazzjoni tal-proporzjon tal-benefiċċju/riskju biex tiġġustifika l-użu ta' voriconazole ma' Stribild.
Antimikobatterji		
Rifabutin (150 mg kull jumejn)/Elvitegravir (150 mg darba kuljum)/Cobicistat (150 mg darba kuljum)	L-għoti ta' rifabutin flimkien ma' induttur qawwi ta' CYP3A, jista' jnaqqas b'mod sinifikanti l-konċentrazzjonijiet ta' cobicistat u elvitegravir fil-plażma, li jista' jirriżulta f'telf tal-effett terapewtiku u l-iżvilupp ta' reżistenza. Rifabutin: AUC: ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔ 25-O-desacetyl-rifabutin AUC: ↑ 525% C_{min} : ↑ 394% C_{max} : ↑ 384% Elvitegravir: AUC: ↓ 21% C_{min} : ↓ 67% C_{max} : ↔	L-għoti ta' Stribild flimkien ma' rifabutin mhuwiex rakkomandat. Jekk il-kombinazzjoni tkun meħtieġa, id-doża rakkomandata ta' rifabutin hi ta' 150 mg 3 darbiet fil-ġimgħa f'jiem fissi (pereżempju Tnejn-Erbgħa-Ġimgħa). Żieda fil-monitoraġġ hi meħtieġa għal reazzjonijiet avversi assoċjati ma' rifabutin li jinkludu newtropenija u uveite minhabba ż-żieda mistennija fl-esponiment għal desacetyl-rifabutin. Tnaqqis addizzjonali fid-doża ta' rifabutin ma' għetx studjat. Wieħed għandu jżomm f'moħħu li doża ta' 150 mg darbtejn fil-ġimgħa tista' ma tippovdix l-aħjar esponiment għal rifabutin, u għaldaqstant twassal għal riskju ta' reżistenza għal rifamycin u li t-trattament ma tirnexxi.
Sustanzi antivirali tal-virus kontra l-Epatite Ċ (HCV)		
Ledipasvir/Sofosbuvir	Interazzjoni ma' għetx studjata bi Stribild L-għoti fl-istess ħin ma' Stribild jista' jwassal għal żieda fl-esponiment ta' tenofovir	Konċentrazzjonijiet oġġla ta' tenofovir fil-plażma li jirriżultaw mill-għoti fl-istess ħin ta' Stribild u ledipasvir/sofosbuvir jistgħu jżidu r-reazzjonijiet avversi marbuta ma' tenofovir disoproxil, li jinkludu

Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla medja f'percentwali fl-AUC, C_{max} , C_{min} ¹	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Stribild
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg darba kuljum) + Elvitegravir/Cobicistat (150 mg/150 mg darba kuljum)	Osservat: Ledipasvir: AUC: ↑ 78% C_{min}: ↑ 91% C_{max}: ↑ 63% Sofosbuvir: AUC: ↑ 36% C_{min}: N/A C_{max}: ↑ 33% GS-331007⁵: AUC: ↑ 44% C_{min}: ↑ 53% C_{max}: ↑ 33% Elvitegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 36% C_{max}: ↔ Cobicistat: AUC: ↑ 59% C_{min}: ↑ 325% C_{max}: ↔	disturbi renali. Is-sigurtà ta' tenofovir disoproxil meta użat ma' ledipasvir/sofosbuvir u potenzjatur farmakokinetiku (eż. cobicistat) għadha ma gietx stabbilita. Il-kombinazzjoni għandha tintuża b'kawtela b'monitoraġġ frekwenti tal-kliewi jekk alternattivi oħra ma jkunux disponibbli (ara sezzjoni 4.4).
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg darba kuljum) + Elvitegravir/Cobicistat/ Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil (150 mg/150 mg/200 mg/245 mg darba kuljum)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007⁵: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 45% Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 37% Elvitegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Cobicistat: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 71% Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 36% C_{min}: ↑ 45%	Konċentrazzjonijiet oghla ta' tenofovir fil-plażma li jirriżultaw mill-ghoti fl-istess hin ta' Stribild u sofosbuvir/velpatasvir jistgħu jżidu r-reazzjonijiet avversi marbuta ma' tenofovir disoproxil, li jinkludu disturbi renali. Is-sigurtà ta' tenofovir disoproxil meta użat ma' sofosbuvir/velpatasvir u potenzjatur farmakokinetiku (eż. cobicistat) għadha ma gietx stabbilita. Il-kombinazzjoni għandha tintuża b'kawtela b'monitoraġġ frekwenti tal-kliewi (ara sezzjoni 4.4).

Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla medja f'perċentwali fl-AUC, C_{max} , C_{min} ¹	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Stribild
Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg darba kuljum) ⁶ + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg darba kuljum) ⁷	L-ghoti flimkien ma' Stribild jista' jwassal għal żieda fl-esponiment għal tenofovir. Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 39% C_{max}: ↑ 48% C_{min}: ↑ 47%	Konċentrazzjonijiet oġġla ta' tenofovir fil-plażma li jirriżultaw mill-ghoti fl-istess hin ta' Stribild u sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir jistgħu jżidu r-reazzjonijiet avversi marbuta ma' tenofovir disoproxil, li jinkludu disturbi renali. Is-sigurtà ta' tenofovir disoproxil meta użat ma' sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir u potenzjatur farmakokinetiku (eż. cobicistat) għadha ma gietx stabbilita. Il-kombinazzjoni għandha tintuża b'kawtela b'monitoraġġ frekwenti tal-kliwii (ara sezzjoni 4.4).
Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg darba kuljum) ⁶ + Elvitegravir/Cobicistat (150 mg/150 mg darba kuljum) ⁸	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 27% C_{min}: N/A GS-331007⁵: AUC: ↑ 43% C_{max}: ↔ C_{min}: N/A Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 46% Voxilaprevir: AUC: ↑ 171% C_{max}: ↑ 92% C_{min}: ↑ 350% Elvitegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 32% Cobicistat: AUC: ↑ 50% C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 250%	

Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla medja f'percentwali fl-AUC, C_{max} , C_{min} ¹	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Stribild
Inibituri ta' nucleoside reverse transcriptase (NRTIs, <i>nucleoside reverse transcriptase inhibitors</i>)		
Didanosine	L-ghoti ta' tenofovir disoproxil flimkien ma' didanosine jwassal għal żieda ta' 40-60% fl-esponiment sistemiku għal didanosine	L-ghoti ta' Stribild flimkien ma' didanosine mhuwiex rakkomandat. Żieda fl-esponiment sistemiku għal didanosine tista' żżid ir-reazzjonijiet avversi relatati ma' didanosine. B'mod rari, ġew irrappurtati pankreatite u aċidożi lattika li xi drabi kienu fatali. L-ghoti flimkien ta' tenofovir disoproxil u didanosine f'doża ta' 400 mg kuljum kien assoċjat ma' tnaqqis sinifikanti fl-għadd ta' ċelluli CD4, possibbilment minhabba interazzjoni intraċellulari li żżid didanosine fosforilat (jigifieri attiv). Dożaġġ imnaqqas ta' 250 mg didanosine mogħti flimkien ma' terapija b'tenofovir disoproxil kien assoċjat ma' rapporti ta' rati għoljin ta' falliment viroloġiku f'diversi kumbinazzjonijiet li kienu ttestjati għat-trattament ta' infezzjoni bl-HIV-1. Madankollu, f'każ ta' bidu ta' Stribild f'pazjenti li qabel kienu jiehdu didanosine jew ta' twaqqif ta' Stribild u bidla għal kors li jinkludi didanosine, jista' jkun hemm perjodu qasir meta jkun hemm livelli fil-plażma ta' didanosine u tenofovir li jistgħu jitkejlu.
Antibijotiċi makrolidi		
Clarithromycin	L-interazzjoni ma' gietx studjata ma' kwalunkwe wiehed mill-komponenti ta' Stribild. Il-konċentrazzjonijiet ta' clarithromycin u/jew cobicistat jistgħu jinbidlu meta jingħata flimkien ma' Stribild.	L-ebda aġġustament fid-doża ta' clarithromycin mhu meħtieġ għal pazjenti b'funzjoni tal-kliwi normali jew b'indeboliment ħafif tal-kliwi (ClCr ta' 60-90 mL/min). Monitoraġġ kliniku hu rakkomandat għal pazjenti b'ClCr ta' < 90 mL/min. Għal pazjenti b'ClCr < 60 mL/min, antibatterjali alternattivi għandhom jiġu kkunsidrati.
Telithromycin	L-interazzjoni ma' gietx studjata ma' kwalunkwe wiehed mill-komponenti ta' Stribild. Il-konċentrazzjonijiet ta' telithromycin u/jew cobicistat jistgħu jinbidlu meta jingħata flimkien ma' Stribild.	Monitoraġġ kliniku hu rakkomandat meta jingħata flimkien ma' Stribild.

Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla medja f'percentwali fl-AUC, C_{max} , C_{min} ¹	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Stribild
GLUKOKORTIKOJDI		
Kortikosteroidi		
Kortikosteroidi primarjament metabolizzati minn CYP3A (inklużi betamethasone, budesonide, fluticasone, mometasone, prednisone, triamcinolone).	L-interazzjoni ma' gietx studjata ma' kwalunkwe wieħed mill-komponenti ta' Stribild. Il-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' dawn il-prodotti mediċinali jistgħu jiżdiedu meta jingħataw flimkien ma' Stribild, li jirriżultaw f'koncentrazzjonijiet ta' cortisol fis-serum imnaqqsa.	L-użu fl-istess hin ta' Stribild u kortikosteroidi li huma metabolizzati minn CYP3A (eż. fluticasone propionate jew kortikosteroidi oħra li jingħibdu man-nifs jew nażali) jista' jżid ir-riskju tal-iżvilupp ta' effetti sistemici tal-kortikosteroidi, inkluż s-sindrome ta' Cushing u s-suppressjoni adrenali. L-ghoti flimkien ma' kortikosteroidi metabolizzati minn CYP3A mhuwiex rakkomandat sakemm il-benefiċċju potenzjali tal-pazjent ma jkunx akbar mir-riskju, li f'dak il-każ il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal effetti sistemici tal-kortikosteroidi. Kortikosteroidi alternattivi li huma anqas dipendenti fuq il-metaboliżmu tas-CYP3A eż. beclomethasone għal użu intranażali jew ta' inalazzjoni għandhom jitqiesu, b'mod partikolari għal użu fit-tul. Għall-ghoti flimkien ma' kortikosteroidi li jingħataw minn fuq il-gilda sensitivi għall-impediment ta' CYP3A, irreferi għat-tagħrif dwar il-preskrizzjoni tal-kortikoidi għall-kundizzjonijiet u l-użi li jqawwu l-assorbiment sistemiku tiegħu
PRODOTTI MEDIĊINALI jew SUPPLIMENTI ORALI LI JKUN FIHOM KATJONI POLIVALENTI (eż. Mg, Al, Ca, Fe, Zn)		
Suspensjoni ta' antaċidu li jkun fiha magnesium/aluminium (doża waħda ta' 20 mL)/Elvitegravir (doża waħda ta' 50 mg)/Ritonavir (doża waħda ta' 100 mg)	Elvitegravir (suspensjoni ta' antaċidu wara ± sagħtejn): AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Elvitegravir (ghoti fl-istess hin): AUC: ↓ 45% C_{min}: ↓ 41% C_{max}: ↓ 47% Il-koncentrazzjonijiet ta' elvitegravir fil-plażma huma iktar baxxi ma' antaċidi minhabba kumplessazzjoni lokali fil-passaġġ gastrointestinali u mhux minhabba tibdil fil-pH gastrika.	Hu rakkomandat li tisepara Stribild u l-ghoti ta' antaċidi, prodotti mediċinali jew supplimenti orali li fihom katjoni polivalenti b'mill-inqas 4 sigħat. Għal informazzjoni dwar mediċini oħrajn li jnaqqsu l-aċidu (eż. antagonisti ta' riċettur H_2 u impedituri tal-pompa tal-proton), ara Studji li saru bi prodotti mediċinali oħra.

Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla medja f'percentwali fl-AUC, C_{max} , C_{min} ¹	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Stribild
Supplimenti tal-calcium jew tal-iron (inkluzi multivitamini) Antaċidi oħrajn li fihom katjoni Porog li fihom katjoni Sucralfate Prodotti mediċinali li fihom buffer	L-interazzjoni ma' gietx studjata ma' kwalunkwe wieħed mill-komponenti ta' Stribild. Il-konċentrazzjonijiet ta' elvitegravir fil-plażma huma mistennija li jkunu iktar baxxi flimkien ma' antaċidi, prodotti mediċinali jew supplimenti orali li fihom katjoni polivalenti, minhabba kumplessazzjoni lokali fil-passaġġ gastrointestinali u mhux minhabba tibdil fil-pH gastrika.	
ANTIDIJABETIĊI ORALI		
Metformin	L-interazzjoni ma' gietx studjata ma' kwalunkwe wieħed mill-komponenti ta' Stribild. Cobicistat jinibixxi b'mod reversibbli MATE1, u l-konċentrazzjonijiet ta' metformin jistgħu jiżdiedu meta jingħata flimkien ma' Stribild.	Monitoraġġ bir-reqqa tal-pazjent u aġġustament fid-doża ta' metformin huma rakkomandati f'pazjenti li jkunu qed jieħdu Stribild.
ANALĠESIĊI NARKOTIĊI		
Methadone/Elvitegravir/Cobicistat	Methadone: AUC: ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔ Cobicistat: AUC: ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔ Elvitegravir: AUC: ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔	L-ebda aġġustament fid-doża ta' methadone mhu meħtieġ.
Methadone/Tenofovir disoproxil	Methadone: AUC: ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔	

Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla medja f'perċentwali fl-AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Stribild
Buprenorphine/Naloxone/ Elvitegravir/Cobicistat	Buprenorphine: AUC: ↑ 35% C_{min}: ↑ 66% C_{max}: ↔ Naloxone: AUC: ↓ 28% C_{max}: ↓ 28% Cobicistat: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Elvitegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔	L-ebda aġġustament fid-doża ta' buprenorphine/naloxone mhu meħtieġ.
KONTRAĊETTIVI ORALI		
Drospirenone/Ethinylestradiol (3 mg/0.02 mg doża waħda)/ Cobicistat (150 mg darba kuljum)	L-interazzjoni ma' ġietx studjata bi Stribild. <i>Mistenni</i> Drospirenone: AUC: ↑	Il-konċentrazzjonijiet ta' drospirenone fil-plażma jistgħu jiżdiedu meta jingħata flimkien ma' prodotti li jkun fihom cobicistat. Monitoraġġ kliniku hu rakkomandat minhabba l-potenzjal għal iperkalemja.
Norgestimate (0.180/0.215 mg darba kuljum)/Ethinylestradiol (0.025 mg darba kuljum)/ Elvitegravir (150 mg darba kuljum)/Cobicistat (150 mg darba kuljum) ⁴	Norgestimate: AUC: ↑ 126% C_{min}: ↑ 167% C_{max}: ↑ 108% Ethinylestradiol: AUC: ↓ 25% C_{min}: ↓ 44% C_{max}: ↔ Elvitegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔	Għandu jkun hemm kawtela meta Stribild u kontraċettiv ormonali jingħataw flimkien. Il-kontraċettiv ormonali għandu jkun fih mill-inqas 30 µg ta' ethinylestradiol u fih drospirenone jew norgestimate bħala l-progestogen jew il-pazjenti għandhom jużaw metodu affidabbli alternattiv ta' kontraċezzjoni (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.6). L-effetti fit-tul ta' zidiet sostanzjali fl-esponiment għal progestogen mhumx magħrufa.
MEDIĊINI ANTIARRITIMIĊI		
Digoxin (0.5 mg doża waħda)/Cobicistat (150 mg doża multipli)	Digoxin: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 41%	Hu rakkomandat li l-livelli ta' digoxin jiġu mmonitorjati meta digoxin jiġi kkombinat ma' Stribild.
Disopyramide Flecainide Lidocaine sistemiku Mexiletine Propafenone	L-interazzjoni ma' ġietx studjata ma' kwalunkwe wieħed mill-komponenti ta' Stribild. Il-konċentrazzjonijiet ta' dawn il-mediċini antiarritmjaċi jistgħu jiżdiedu meta jingħataw flimkien ma' cobicistat.	Il-kawtela hi meħtieġa u monitoraġġ kliniku hu rakkomandat meta jingħataw flimkien ma' Stribild.

Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla medja f'percentwali fl-AUC, C_{max} , C_{min} ¹	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Stribild
MEDIĊINI KONTRA L-PRESSJONI GHOLJA		
Metoprolol Timolol	L-interazzjoni ma' gietx studjata ma' kwalunkwe wiehed mill-komponenti ta' Stribild. Il-konċentrazzjonijiet ta' imblokkaturi tar-riċetturi beta jistgħu jiżdedu meta jingħataw flimkien ma' cobicistat.	Monitoraġġ kliniku hu rakkomandat u tnaqqis fid-doża jista' jkun meħtieġ meta dawn il-mediċini jingħataw flimkien ma' Stribild.
Amlodipine Diltiazem Felodipine Nicardipine Nifedipine Verapamil	L-interazzjoni ma' gietx studjata ma' kwalunkwe wiehed mill-komponenti ta' Stribild. Il-konċentrazzjonijiet ta' imblokkaturi tal-kanal tal-calcium jistgħu jiżdedu meta jingħataw flimkien ma' cobicistat.	Monitoraġġ kliniku tal-effetti terapewtiċi u l-effetti avversi hu rakkomandat meta dawn il-prodotti mediċinali jingħataw fl-istess hin ma' Stribild.
ANTAGONISTI TAR-RİĊETTURI TA' ENDOTHELIN		
Bosentan	L-interazzjoni ma' gietx studjata ma' kwalunkwe wiehed mill-komponenti ta' Stribild. L-ghoti flimkien ma' Stribild jista' jwassal għal tnaqqis fl-esponimenti ta' elvitegravir u/jew cobicistat u telf tal-effett terapewtiku u l-iżvilupp ta' reżistenza.	Antagonisti alternattivi tar-riċetturi ta' endothelin jistgħu jiġu kkunsidrati.
MEDIĊINI KONTRA T-TAGĦQID TAD-DEMM		
Dabigatran	L-interazzjoni ma' gietx studjata ma' kwalunkwe wiehed mill-komponenti ta' Stribild. L-ghoti flimkien ma' Stribild jista' jżid il-konċentrazzjonijiet ta' dabigatran fil-plażma b'effetti simili bħal dawk osservati b'impedituri qawwija oħra ta' P-gp.	L-ghoti ta' Stribild flimkien ma' dabigatran huwa kontraindikat.
Apixaban Rivaroxaban Edoxaban	L-interazzjoni ma' gietx studjata ma' kwalunkwe wiehed mill-komponenti ta' Stribild. L-ghoti flimkien ma' Stribild jista' jwassal għal żieda fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' DOAC, li tista' twassal għal riskju miżjud ta' ħruġ ta' demm.	L-ghoti ta' apixaban, rivaroxaban jew edoxaban flimkien ma' Stribild mhuwiex rakkomandat.
Warfarin	L-interazzjoni ma' gietx studjata ma' kwalunkwe wiehed mill-komponenti ta' Stribild. Il-konċentrazzjonijiet ta' warfarin jistgħu jiġu affettwati meta jingħataw flimkien ma' Stribild.	Hu rakkomandat li l-proporzjon normalizzat internazzjonali (INR) jiġi mmonitorjat meta jingħataw flimkien ta' Stribild. INR għandu jkompli jiġi mmonitorjat matul l-ewwel ġimghat wara t-twaqqif tat-trattament bi Stribild.

Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla medja f'perċentwali fl-AUC, C_{max} , C_{min} ¹	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Stribild
SUSTANZI KONTRA L-PLEJTLITS		
Clopidogrel	L-interazzjoni ma gietx studjata ma' kwalunkwe wiehed mill-komponenti ta' Stribild. L-ghoti ta' clopidogrel flimkien ma' cobicistat huwa mistenni li jnaqqas il-konċentrazzjonijiet fil-plażma tal-metabolit attiv ta' clopidogrel, li jista' jnaqqas l-attività ta' clopidogrel kontra l-plejtlits.	L-ghoti ta' clopidogrel flimkien ma' Stribild mhuwiex rakkomandat.
Prasugrel	L-interazzjoni ma gietx studjata ma' kwalunkwe wiehed mill-komponenti ta' Stribild. Stribild mhuwiex mistenni li jkollu effett klinikament rilevanti fuq il-konċentrazzjonijiet fil-plażma tal-metabolit attiv ta' prasugrel.	L-ebda aġġustament fid-doża ta' prasugrel mhu mehtieg.
MEDIĊINI KONTRA L-KONVULŻJONI		
Carbamazepine (200 mg darbtejn kuljum)/Elvitegravir (150 mg darba kuljum)/Cobicistat (150 mg darba kuljum)	L-ghoti konkorrenti ta' carbamazepine, induttur qawwi ta' CYP3A, jista' jnaqqas b'mod sinifikanti l-konċentrazzjonijiet ta' cobicistat u elvitegravir fil-plażma, li jista' jirriżulta f'telf tal-effett terapewtiku u l-iżvilupp ta' rezistenza. Carbamazepine: AUC: ↑ 43% C_{min}: ↑ 51% C_{max}: ↑ 40% Elvitegravir: AUC: ↓ 69% C_{min}: ↓ 97% C_{max}: ↓ 45% Cobicistat: AUC: ↓ 84% C_{min}: ↓ 90% C_{max}: ↓ 72% Carbamazepine-10,11-epoxide: AUC: ↓ 35% C_{min}: ↓ 41% C_{max}: ↓ 27%	L-ghoti ta' Stribild flimkien ma' carbamazepine, phenobarbital, jew phenytoin hu kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).
AGONIST TAR-RIĊETTUR BETA LI JINGIBED MAN-NIFS		
Salmeterol	L-interazzjoni ma gietx studjata ma' kwalunkwe wiehed mill-komponenti ta' Stribild. L-ghoti flimkien ma' Stribild jista' jirriżulta f'żieda tal-konċentrazzjonijiet ta' salmeterol fil-plażma, li hu assoċjat mal-potenzjal għal reazzjonijiet serji u/jew ta' periklu għall-hajja.	L-ghoti fl-istess ħin ta' salmeterol u Stribild mhuwiex rakkomandat.

Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla medja f'percentwali fl-AUC, C_{max} , C_{min} ¹	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Stribild
IMPEDITURI TA' HMG-COA REDUCTASE		
Rosuvastatin (10 mg doża waħda)/Elvitegravir (150 mg doża waħda)/Cobicistat (150 mg doża waħda)	Elvitegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Rosuvastatin: AUC: ↑ 38% C_{min}: N/A C_{max}: ↑ 89%	Il-konċentrazzjonijiet ta' rosuvastatin jiżiedu temporanjament meta jingħata ma' elvitegravir u cobicistat. It-tibdil fid-doża mhuwiex meħtieġ meta rosuvastatin jingħata flimkien ma' Stribild.
Atorvastatin (10 mg doża waħda)/ Elvitegravir (150 mg darba kuljum)/ Cobicistat (150 mg darba kuljum)/ Emtricitabine (200 mg darba kuljum)/ Tenofovir alafenamide (10 mg darba kuljum)	Atorvastatin: AUC: ↑160% C_{min}: NC C_{max}: ↑132% Elvitegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔	Il-konċentrazzjonijiet ta' atorvastatin jiżiedu meta jingħata flimkien ma' elvitegravir u cobicistat. Ibda bl-inqas doża possibbli ta' atorvastatin b' monitoraġġ bir-reqqa meta jingħata flimkien ma' Stribild.
Pitavastatin	L-interazzjoni ma' gietx studjata ma' kwalunkwe wieħed mill-komponenti ta' Stribild. Il-konċentrazzjonijiet ta' pitavastatin jistgħu jiżiedu meta jingħata ma' elvitegravir u cobicistat.	Għandu jkun hemm kawtela meta Stribild jingħata flimkien ma' pitavastatin.
Pravastatin Fluvastatin	L-interazzjoni ma' gietx studjata ma' kwalunkwe wieħed mill-komponenti ta' Stribild. Il-konċentrazzjonijiet ta' dawn l-impedituri ta' HMG Co-A reductase huma mistennija li jiżiedu temporanjament meta jingħataw ma' elvitegravir u cobicistat.	Tibdiliet fid-doża mhuwiex meħtieġa meta jingħataw flimkien ma' Stribild.
Lovastatin Simvastatin	L-interazzjoni ma' gietx studjata ma' kwalunkwe wieħed mill-komponenti ta' Stribild.	L-ghoti ta' Stribild flimkien ma' lovastatin u simvastatin hu kontraindikati (ara sezzjoni 4.3).
IMPEDITURI TA' PHOSPHODIESTERASE TA' TIP 5 (PDE-5)		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	L-interazzjoni ma' gietx studjata ma' kwalunkwe wieħed mill-komponenti ta' Stribild. Impedituri ta' PDE-5 huma primarjament metabolizzati minn CYP3A. L-ghoti flimkien ma' Stribild jista' jirriżulta f'żieda tal-konċentrazzjonijiet ta' sildenafil u tadalafil fil-plażma, li jista' jirriżulta f'reazzjonijiet avversi assoċjati ma' impeditur ta' PDE-5.	L-ghoti flimkien ta' Stribild u sildenafil għat-trattament ta' pressjoni għolja arterjali pulmonari hu kontraindikati. Għandu jkun hemm kawtela, li tinkludi konsiderazzjoni ta' tnaqqis fid-doża, meta Stribild jingħata flimkien ma' tadalafil għat-trattament ta' pressjoni għolja arterjali pulmonari. Għat-trattament ta' disfunzjoni erettili, hu rakkomandat li doża waħda ta' sildenafil ta' mhux aktar minn 25 mg fi 48 siegħa, vardenafil mhux aktar minn 2.5 mg fi 72 siegħa, jew tadalafil mhux aktar minn 10 mg fi 72 siegħa, jingħataw flimkien ma' Stribild.

Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla medja f'percentwali fl-AUC, C_{max}, C_{min}¹	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Stribild
<i>ANTIDIPRESSANTI</i>		
Escitalopram Trazodone	L-interazzjoni ma' gietx studjata ma' kwalunkwe wieħed mill-komponenti ta' Stribild. Il-konċentrazzjonijiet ta' trazodone jistgħu jiżdiedu meta jingħata flimkien ma' cobicistat.	Titrazzjoni b'kawtela tad-doża tal-antidipressant u monitoraġġ għar-rispons tal-antidipressant hu rakkomandat.
<i>IMMUNOSOPPRESSANTI</i>		
Ciclosporin Sirolimus Tacrolimus	L-interazzjoni ma' gietx studjata ma' kwalunkwe wieħed mill-komponenti ta' Stribild. Il-konċentrazzjonijiet ta' dawn il-mediċini immunosoppressanti jistgħu jiżdiedu meta jingħataw ma' cobicistat.	Monitoraġġ terapewtiku hu rakkomandat meta jingħataw flimkien ma' Stribild.
<i>SEDATTIVI/MEDIĊINI IPNOTIĊI</i>		
Buspirone Clorazepate Diazepam Estazolam Flurazepam Midazolam li jingħata mill-ħalq Triazolam Zolpidem	L-interazzjoni ma' gietx studjata ma' kwalunkwe wieħed mill-komponenti ta' Stribild. Midazolam u triazolam huma primarjament metabolizzati minn CYP3A. L-ghoti flimkien ma' Stribild jista' jirriżulta f'żieda tal-konċentrazzjonijiet ta' dawn il-mediċini fil-plażma, li hu assoċjat mal-potenzjal għal reazzjonijiet serji u/jew ta' periklu għall-ħajja.	L-ghoti ta' Stribild flimkien ma' midazolam li jingħata mill-ħalq u triazolam hu kontraindikata (ara sezzjoni 4.3). Ma' sedattivi/mediċini ipnotiċi oħrajn, it-tnaqqis fid-doża jista' jkun meħtieġ u l-monitoraġġ tal-konċentrazzjoni hu rakkomandat.
<i>MEDIĊINI KONTRA L-GOTTA</i>		
Colchicine	L-interazzjoni ma' gietx studjata ma' kwalunkwe wieħed mill-komponenti ta' Stribild. L-ghoti flimkien ma' Stribild jista' jirriżulta f'żieda tal-konċentrazzjonijiet ta' din il-mediċina fil-plażma.	Tnaqqis fid-doża ta' colchicine jista' jkun meħtieġ. Stribild m'għandux jingħata flimkien ma' colchicine lil pazjenti b'indebolimenti tal-kliewi jew tal-fwied.

N/A = mhux applikabbli

NC = mhux ikkalkulat

DOAC = mediċina kontra t-tagħqid tad-demem diretta li tingħata mill-ħalq

¹ Meta data ssir disponibbli mill-istudji dwar l-interazzjonijiet tal-mediċina.

² Studji mwettqa b'elvitagravir imsaħħa b'ritonavir.

³ Dawn huma mediċini fi hdan il-klassi fejn interazzjonijiet simili setgħu jitbassru.

⁴ Studju mwettaq bl-użu ta' Stribild.

⁵ Il-metabolit predominanti ta' sofosbuvir fiċ-ċirkolazzjoni.

⁶ Studju mwettaq b'voxilaprevir 100 mg addizzjonali sabiex jinkisbu l-esponimenti għal voxilaprevir mistennija f'pazjenti infettati b'HCV.

⁷ Studju mwettaq b'emtricitabine/tenofovir disoproxil + darunavir (800 mg) + ritonavir (100 mg).

⁸ Studju mwettaq bil-pillola kkombinata b'doża fissa ta' elvitagravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide.

Studju li saru bi prodotti mediċinali oħra

Ibbażat fuq studji dwar l-interazzjonijiet tal-mediċina li saru bil-komponenti ta' Stribild, l-ebda interazzjonijiet farmakokinetiċi klinikament sinifikanti ma kienu osservati jew huma mistennija bejn il-komponenti ta' Stribild u l-prodotti mediċinali li ġejjin: entecavir, famciclovir, famotidine, omeprazole, ribavirin u sertraline.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal/kontraċezzjoni fl-irġiel u n-nisa

L-użu ta' Stribild irid jiġi akkompanjat mill-użu ta' kontraċettiv effettiv (ara sezzjoni 4.5).

Tqala

M'hemmx *data* jew hemm *data* limitata (inqas minn 300 riżultat ta' tqala) dwar l-użu ta' Stribild f'nisa tqal. Madankollu, ammont kbir ta' *data* dwar l-użu waqt it-tqala (aktar minn 1,000 riżultat ta' tqala) juri li m'hemmx l-ebda effett ta' formazzjoni difettuża jew effetti tossiċi fil-fetu/tarbija tat-twelid assoċjati ma' emtricitabine u tenofovir disoproxil.

Studji f'annimali ma urewx effetti diretti jew indiretti tossiċi fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

It-trattament b'cobicistat u elvitegravir matul it-tieni u t-tielet trimestru tat-tqala intwera li jirriżulta f'esponiment aktar baxx għal elvitegravir (ara sezzjoni 5.2). Il-livelli ta' cobicistat jonqsu u jistgħu ma jipprovdwx biżżejjed tiżi. It-tnaqqis sostanzjali fl-esponiment għal elvitegravir jista' jirriżulta f'falliment viroloġiku u zieda fir-riskju ta' trażmissjoni tal-infezzjoni tal-HIV mill-omm għat-tarbija. Għalhekk, it-terapija bi Stribild m'għandhiex tinbeda matul it-tqala, u n-nisa li johorġu tqal matul it-terapija bi Stribild għandhom jinqalbu fuq kors alternattiv (ara sezzjoni 4.4).

Treddigh

Mhux magħruf jekk elvitegravir jew cobicistat jiġux eliminati mill-halib tas-sider tal-bniedem. Intwera li emtricitabine u tenofovir huma eliminati fil-halib tas-sider tal-bniedem. Fi studji fuq l-annimali ntweraw li elvitegravir, cobicistat u tenofovir jiġu eliminati fil-halib. M'hemmx tagħrif biżżejjed dwar l-effetti ta' elvitegravir, cobicistat, emtricitabine u tenofovir disoproxil fit-trabi ta' twelid/trabi. Għalhekk Stribild m'għandux jintuża waqt it-treddigh.

Sabiex tiġi evitata t-trażmissjoni tal-HIV lit-tarbija, huwa rakkomandat li n-nisa li qed jgħixu bl-HIV ma jreddgħux lit-trabi tagħhom.

Fertilità

M'hemmx *data* disponibbli dwar l-effett ta' Stribild fuq il-fertilità fil-bniedem. Studji f'annimali ma jurux effetti kienet fuq il-fertilità minn elvitegravir, cobicistat, emtricitabine jew tenofovir disoproxil.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Stribild m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Madankollu, il-pazjenti għandhom jiġu infurmati li l-isturdament, l-għeja u l-insomnja kienu rrapportati waqt it-trattament bi Stribild.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-iktar reazzjonijiet avversi li kienu rrapportati b'mod frekwenti u li kienu kkunsidrati bħala possibbilment jew probabbilment relatati ma' Stribild fi studji kliniċi sa 144 ġimgħa f'pazjenti adulti li qatt ma ngħataw trattament fil-passat kienu t-tqalligh (16%) u d-dijarea (12%).

L-iktar reazzjonijiet avversi li kienu rrapportati b'mod frekwenti għal Stribild fi studji kliniċi sa 48 ġimgħa f'pazjenti adulti b'soppressjoni virali kienu it-tqalligh (3% sa 5%) u għeja kbira (6%).

F'pazjenti li jkunu qed jirċievu tenofovir disoproxil, avvenimenti rari ta' indeboliment renali, kollass renali u avvenimenti mhux komuni ta' tubulopatija renali prossimali (inkluż is-sindromu ta' Fanconi), li xi kultant wasslu għal anormalitajiet fl-għadam (li b'mod mhux frekwenti jikkontribwixxu għal ksur) kienu rrapportati. Monitoraġġ tal-funzjoni renali hu rakkomandat għal pazjenti li jkunu qed jirċievu Stribild (ara sezzjoni 4.4).

It-twaqqif tat-trattament bi Stribild f'pazjenti infettati kemm bl-HIV kif ukoll bl-HBV jista' jkun assoċjat ma' epatite severa u akuta li tmur għall-agħar (ara sezzjoni 4.4).

Sommarju tabulat ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi għal Stribild minn studji kliniċi ta' Fażi 3 GS-US-236-0102 u GS-US-236-0103 u reazzjonijiet avversi għat-trattament b'emtricitabine u tenofovir disoproxil minn studji kliniċi u esperjenza wara t-tqeghid fis-suq, meta jintuża ma' mediċini antiretrovirali oħrajn, huma elenkati f'Tabella 2, hawn taht, skont il-klassi ta' sistema tal-organi fil-ġisem u skont l-ogħla frekwenza osservata. F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa għandhom jitnizzlu skont is-serjetà tagħhom. L-effetti li huma l-aktar serji għandhom jitnizzlu l-ewwel, segwiti minn dawk anqas serji. Il-frekwenzi huma deskritti bħala komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$) jew rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$).

Tabella 2: Sommarju tabulat ta' reazzjonijiet avversi assoċjati ma' Stribild ibbażat fuq esperjenza minn studji ta' Fażi 3 GS-US-236-0102 u GS-US-236-0103 u reazzjonijiet avversi addizzjonali għat-trattament b'emtricitabine, u tenofovir disoproxil minn studji kliniċi u esperjenza wara t-tqeghid fis-suq, meta jintuża ma' mediċini antiretrovirali oħrajn

Frekwenza	Reazzjoni avversa
<i>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika:</i>	
Komuni:	newtropenja ¹
Mhux komuni:	anemija ^{1,2}
<i>Disturbi fis-sistema immuni:</i>	
Komuni:	reazzjoni allergika ¹
<i>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni:</i>	
Komuni ħafna:	ipofosfatimja ^{1,3}
Komuni:	iperglicemija ¹ , ipertrigliceridimija ¹ , nuqqas ta' aptit
Mhux komuni:	ipokalemija ^{1,3}
Rari:	aċidożi lattika ¹
<i>Disturbi psikjatriċi:</i>	
Komuni:	nuqqas ta' rqad, ħolm anormali
Mhux komuni:	formazzjoni ta' ħsieb biex jitwettaq suwiċidju u tentattiv ta' suwiċidju (f'pazjenti bi storja medika li kienet teżisti minn qabel ta' dipressjoni jew mard psikjatriku), dipressjoni
<i>Disturbi fis-sistema nervuża:</i>	
Komuni ħafna:	uġiġħ ta' ras, sturdament
<i>Disturbi gastro-intestinali:</i>	
Komuni ħafna:	dijarrea, rimettar, dardir
Komuni:	amylase għoli li jinkludi amylase pankreatika għolja ¹ , lipase fis-serum għoli ¹ , uġiġħ addominali, dispepsja, stitikezza, nefha addominali ¹ , gass
Mhux komuni:	pankreatite ¹
<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara:</i>	
Komuni:	żieda fit-transaminases ¹ , iperbilirubinimja ¹
Rari:	stejatożi epatika ¹ , epatite ¹
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda:</i>	
Komuni ħafna:	raxx
Komuni:	raxx vesikulobullożu ¹ , raxx bil-ponot ¹ , raxx makulari bl-imfafet ¹ , ħakk ¹ , urtikarja ¹ , telf tal-kulur tal-ġilda (żieda fil-pigmentazzjoni) ^{1,2}
Mhux komuni:	anġjoedema ¹
<i>Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi:</i>	
Komuni ħafna:	creatine kinase għolja ¹
Komuni:	tnaqqis fid-densità minerali tal-għadam

Frekwenza	Reazzjoni avversa
Mhux komuni:	rabdomijolosi ^{1,3} , dgħjufija fil-muskoli ^{1,3}
Rari:	osteomalaċja (li tidher bħala wġiġh fl-għadam u b'mod mhux frekwenti tikkontribwixxi għal ksur) ^{1,3,5} , mijopatija ^{1,3}
<i>Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinaria:</i>	
Komuni:	żieda fil-livell ta' kreatinina fid-demm ⁴
Mhux komuni:	kollass renali ⁴ , tubulopatija renali prossimali inkluż is-sindromu miksub ta' Fanconi ⁴ , proteinurja
Rari:	nekrozi tubulari akuta ¹ , nefrite (li tinkludi nefrite interstizjali akuta) ^{1,5} , dijabete insipidus nefroġenika ¹
<i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata:</i>	
Komuni ħafna:	astenja ¹
Komuni:	uġiġh ¹ , għeja kbira

¹ Din ir-reazzjoni avversa ma ġietx osservata fl-istudji kliniċi ta' Fażi 3 għal Stribild iżda ġiet identifikata minn studji kliniċi jew esperjenza wara t-tqegħid fis-suq għal emtricitabine jew tenofovir disoproxil meta użat ma' mediċini antiretrovirali oħrajn.

² L-anemija kienet komuni u t-telf tal-kulur tal-ġilda (żieda fil-pigmentazzjoni) kien komuni ħafna meta emtricitabine ngħata f'pazjenti pedjatriċi.

³ Din ir-reazzjoni avversa tista' ssehh bħala konsegwenza ta' tubulopatija renali prossimali. Mhijiex ikkunsidrata li hi assoċjata b'mod kawżali ma' tenofovir disoproxil fl-assenza ta' din il-kundizzjoni.

⁴ Ara sezzjoni 4.8, Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula għal aktar dettalji.

⁵ Din ir-reazzjoni avversa kienet identifikata minn sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq għal emtricitabine jew tenofovir disoproxil iżda mhux osservata fi studji kliniċi kkontrollati *randomised* fuq pazjenti adulti jew fi studji kliniċi fuq persuni pedjatriċi bl-HIV għal emtricitabine jew fi studji kliniċi kkontrollati *randomised* jew il-programm ta' aċċess imkabbar ta' tenofovir disoproxil għal tenofovir disoproxil. Il-kategorija ta' frekwenza kienet stmata mill-kalkulazzjoni statistika bbażata fuq in-numru totali ta' pazjenti esposti għal emtricitabine fi studji kliniċi kkontrollati *randomised* (n = 1,563) jew tenofovir disoproxil fi studji kliniċi kkontrollati *randomised* u l-programm ta' aċċess imkabbar (n = 7,319).

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Indeboliment renali

Tubulopatija renali prossimali ġeneralment fieqet jew marret għall-aħjar wara t-twaqqif ta' tenofovir disoproxil. Madankollu, f'xi pazjenti, tnaqqis fit-tneħħija tal-kreatinina m'għaddietx kompletament minkejja t-twaqqif ta' tenofovir disoproxil. Pazjenti f'riskju ta' indeboliment renali (bħal pazjenti b'fatturi ta' riskju renali fil-linja bażi, mard ta' l-HIV li jkun fi stadju avvanzat, jew pazjenti li jkunu qed jirċievu prodotti mediċinali nefrotossici fl-istess ħin) għandhom riskju akbar li jkollhom irkupru mhux komplet tal-funzjoni renali minkejja t-twaqqif ta' tenofovir disoproxil (ara sezzjoni 4.4).

Fl-istudji kliniċi ta' Stribild fuq perjodu ta' 144 ġimġha, 13 (1.9%) individwi fil-grupp ta' Stribild (n = 701) u 8 individwi (2.3%) fil-grupp ta' ATV/r+FTC/tenofovir disoproxil (n = 355) waqqfu l-mediċina tal-istudju minhabba reazzjoni avversa tal-kliwi. Minn dan it-twaqqif, 7 fil-grupp ta' Stribild u 1 fil-grupp ta' ATV/r+FTC/tenofovir disoproxil sehhew matul l-ewwel 48 ġimġha. It-tipi ta' reazzjonijiet avversi tal-kliwi li ġew osservati bi Stribild kienu konsistenti ma' esperjenza fil-passat b'tenofovir disoproxil. Erba' (0.6%) mill-individwi li rċievew Stribild żviluppaw riżultati tal-laboratorju li kienu konsistenti ma' tubulopatija prossimali li wasslet għat-twaqqif ta' Stribild matul l-ewwel 48 ġimġha. L-ebda każ addizzjonali ta' disfunzjoni tubulari renali prossimali ma ġie rrapportat mill-Ġimġha 48 sal-Ġimġha 144. Tnejn mill-erba' individwi kellhom indeboliment renali (i.e. tneħħija stmata tal-kreatinina ta' inqas minn 70 mL/min) fil-linja bażi. Ir-riżultati tal-laboratorju f'dawn l-4 individwi b'evidenza ta' tubulopatija prossimali tjebeu mingħajr konsegwenzi kliniċi mat-twaqqif ta' Stribild, iżda ma fiqux kompletament fl-individwi kollha. Tliet (0.8%) individwi li rċievew ATV/r+FTC/tenofovir disoproxil żviluppaw riżultati tal-laboratorju li kienu konsistenti ma' disfunzjoni tubulari renali prossimali li wasslu għat-twaqqif ta' ATV/r+FTC/tenofovir disoproxil wara l-Ġimġha 96 (ara sezzjoni 4.4).

Intwera li l-komponent cobicistat ta' Stribild inaqas it-tneħħija stmata tal-kreatinina minhabba inibizzjoni ta' tnixxija tubulari tal-kreatinina mingħajr ma jaffettwa l-funzjoni glomerulari tal-kliwi. Fi studji GS-US-236-0102 u GS-US-236-0103, sehh tnaqqis fit-tneħħija stmata tal-kreatinina kmieni fit-trattament bi Stribild, u wara dan, it-tnaqqis stabbilizza. Il-bidla medja fir-rata tal-filtrazzjoni glomerulari stmata (eGFR) skont il-metodu Cockcroft-Gault wara 144 ġimġha ta' trattament kienet ta'

-14.0 ± 16.6 mL/min għal Stribild, -1.9 ± 17.9 mL/min għal EFV/FTC/tenofovir disoproxil, u -9.8 ± 19.4 mL/min għal ATV/r+FTC/tenofovir disoproxil.

Acidożi lattika

Kienu rrapportati każijiet ta' acidożi lattika b'tenofovir disoproxil wahdu jew flimkien ma' antiretrovirali oħra. Pazjenti li għandhom fatturi li jippreddisponu b'hal pazjenti b'marda mhux kumpensata tal-fwied, jew pazjenti li jirċievu mediċini fl-istess waqt magħrufa li jikkawżaw acidożi lattika huma f'riskju akbar li jkollhom acidożi lattika severa waqt trattament b'tenofovir disoproxil, inklużi riżultati fatali.

Parametri metabolici

Il-piż u l-livelli ta' lipidi u glukozju fid-demem jistgħu jiżiedu matul it-terapija antiretrovirali (ara sezzjoni 4.4).

Sindromu tar-Riattivazzjoni Immuni

F'pazjenti infettati bl-HIV b'defiċjenza immuni severa fiż-żmien tal-bidu ta' CART, tista' ssehh reazzjoni infjammatorja għal infezzjonijiet opportunistiċi asintomatiċi jew residwali. Disturbi awtoimmuni (b'hal-marda ta' Graves u epatite awtoimmuni) ġew irrappurtati wkoll; madankollu, iż-żmien irrappurtat sal-bidu tagħhom hu iktar varjabbli u dawn l-avvenimenti jistgħu jsehhu hafna xhur wara l-bidu tat-trattament (ara sezzjoni 4.4).

Osteonekrozi

Kienu rrapportati każijiet ta' osteonekrozi, partikularment f'pazjenti li jkollhom fatturi ta' riskju li huma magħrufa b'mod ġenerali, mard tal-HIV li jkun fi stadju avvanzat jew esponiment fit-tul għal CART. Il-frekwenza ta' dan il-mard mhijiex magħrufa (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

Studji bi Stribild

Is-sigurtà ta' Stribild f'50 pazjent pedjatriku infettati bl-HIV-1 li qatt ma ngħataw trattament fil-passat b'età ta' 12 sa < 18-il sena ġiet evalwata matul 48 ġimgha fi studju kliniku *open-label* (GS-US-236-0112, ara sezzjoni 5.1). F'dan l-istudju, il-profil tas-sigurtà ta' Stribild kien simili għal dak fl-adulti (ara sezzjoni 4.8, *Tabella ta' reazzjonijiet avversi fil-qosor*). Fost il-50 pazjent pedjatriku li kienu qed jirċievu Stribild, il-BMD medja żdiedet mil-linja bażi għal Ġimgha 48, +0.68% għas-sinsla tad-dahar lumbari u +0.77% għall-ġisem shiħ mingħajr ir-ras. Il-bidliet medji fil-punteggi Z tal-BMD mil-linja bażi (aġġustati skont it-tul u l-età) kienu ta' -0.09 għas-sinsla tad-dahar lumbari u -0.12 għall-ġisem shiħ mingħajr ir-ras f'Ġimgha 48.

Studji b'emtricitabine

Il-valutazzjoni tar-reazzjonijiet avversi relatati ma' emtricitabine hi bbażata fuq esperjenza fi tliet studji pedjatriċi (n = 169) fejn pazjenti pedjatriċi infettati bl-HIV li qatt ma ngħataw trattament fil-passat (n = 123) u li ngħataw trattament fil-passat (n = 46) b'età ta' 4 xhur sa 18-il sena kienu ttrattati b'emtricitabine flimkien ma' sustanzi antiretrovirali oħra. Minbarra r-reazzjonijiet avversi rrapportati fl-adulti, anemija (9.5%) u telf tal-kulur tal-ġilda (31.8%) sehhew b'mod aktar frekwenti fi provi kliniċi f'pazjenti pedjatriċi milli fl-adulti (ara sezzjoni 4.8, *Tabella ta' reazzjonijiet avversi fil-qosor*).

Studji b'tenofovir disoproxil

Il-valutazzjoni tar-reazzjonijiet avversi relatati ma' tenofovir disoproxil hi bbażata fuq żewġ provi arbitrarij (studji GS-US-104-0321 u GS-US-104-0352) f'184 pazjent pedjatriku infettat bl-HIV-1 (b'età ta' sentejn sa < 18-il sena) li rċewew trattament b'tenofovir disoproxil (n = 93) jew placebo/komparatur attiv (n = 91) flimkien ma' sustanzi antiretrovirali oħra għal 48 ġimgha (ara sezzjoni 5.1). Ir-reazzjonijiet avversi osservati f'pazjenti pedjatriċi li rċewew trattament b'tenofovir disoproxil kienu konsistenti ma' dawk osservati fi studji kliniċi ta' tenofovir disoproxil fl-adulti (ara sezzjoni 4.8, *Sommarju tabulat ta' reazzjonijiet avversi* u 5.1).

Ġie rrapportat tnaqqis fil-BMD f'pazjenti pedjatriċi. Fl-adolesxenti infettati bl-HIV-1 (b'età ta' 12 sa < 18-il sena), il-punteggi Z tal-BMD osservati f'individwi li rċewew tenofovir disoproxil kienu aktar

baxxi minn daww osservati f'individwi li rċevew placebo. Fit-tfal infettati bl-HIV-1 (b'età ta' sentejn sa 15-il sena), il-punteggi Z tal-BMD osservati f'individwi li qalbu għal tenofovir disoproxil kienu aktar baxxi minn daww osservati f'individwi li baqqgħu fuq il-kors tagħhom li kien fih stavudine jew zidovudine (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

Fl-istudju GS-US-104-0352, 89 pazjent pedjatriku b'età medjana ta' 7 snin (firxa minn sentejn sa 15-il sena) kienu esposti għal tenofovir disoproxil għal medjan ta' 331 ġimgħa. Tmienja mid-89 pazjent (9.0%) waqqfu l-medicina tal-istudju minhabba avvenimenti avversi renali. Hames individwi (5.6%) kellhom sejbiet tal-laboratorju klinikament konsistenti ma' tubulopatija prossimali tal-kliwi, b'4 minnhom li waqqfu t-terapija b'tenofovir disoproxil. Seba' pazjenti kellhom valuri tar-rata tal-filtrazzjoni glomerulari (GFR) stmata bejn 70 u 90 mL/min/1.73 m². Fosthom, 3 pazjenti esperjenzaw tnaqqis klinikament sinifikanti fil-GFR stmata matul it-terapija li tjebet wara l-waqfien ta' tenofovir disoproxil.

M'hemmx biżżejjed informazzjoni dwar is-sigurtà għal tfal ta' taħt it-12-il sena. Stribild mhuwiex rakkomandat f'din il-popolazzjoni (ara sezzjoni 4.2).

Popolazzjoni(jiet) speċjali oħrajn

Pazjenti b'indeboliment renali

Billi tenofovir disoproxil jista' jikkawża tossiċità renali, monitoraġġ mill-qrib tal-funzjoni renali hu rakkomandat fi kwalunkwe adult b'indeboliment renali ttrattat bi Stribild (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 5.2). L-użu ta' Stribild mhuwiex rakkomandat f'pazjenti pedjatriki b'indeboliment renali (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Epatite li tmur għall-aġar wara t-twaqqif tat-trattament

F'pazjenti infettati bl-HIV li kienu infettati wkoll bl-HBV, seħħet evidenza klinika u tal-laboratorju ta' epatite wara t-twaqqif tal-trattament (ara sezzjoni 4.4).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizżla f'Appendiċi V.

4.9 Doża eċċessiva

Jekk isehh każ ta' doża eċċessiva, il-pazjent għandu jiġi mmonitorjat għal sinjali ta' tossiċità (ara sezzjoni 4.8), u t-trattament ta' appoġġ regolari għandu jingħata kif meħtieġ.

M'hemm l-ebda antidotu speċifiku għal doża eċċessiva ta' Stribild. Billi elvitegravir u cobicistat jehlu ħafna mal-proteini tal-plażma, mhux mistenni li elvitegravir u cobicistat se jitneħħew b'mod sinifikanti permezz ta' emodjalisi jew dijalisi peritoneali. Sa 30% tad-doża ta' emtricitabine u madwar 10% tad-doża ta' tenofovir tista titneħħa permezz ta' dijalizi tad-demm. Mhux magħruf jekk emtricitabine jew tenofovir jistgħux jitneħħew permezz ta' dijalizi peritoneali.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Antivirali għal użu sistemiku; antivirali għat-trattament ta' infezzjonijiet tal-HIV, kombinazzjonijiet. Kodiċi ATC: J05AR09

Mekkaniżmu ta' azzjoni u effetti farmakodinamici

Elvitegravir hu HIV-1 integrase strand transfer inhibitor (INSTI). Integrase hu enzima ikkodifikata ta' HIV-1 li hi mehtieġa għal replikazzjoni virali. L-inibizzjoni ta' integrase timpedixxi l-integrazzjoni ta' HIV-1 DNA go host genomic DNA, u timblokka l-formazzjoni tal-HIV-1 provirus u l-propagazzjoni tal-infezzjoni virali.

Cobicistat hu impeditur selettiv, ibbażat fuq il-mekkaniżmu, ta' ċitokromi P450 tas-sottofamilja ta' CYP3A. L-inibizzjoni tal-metaboliżmu medjat minn CYP3A minn cobicistat ittejjeb l-esponiment sistemiku ta' substrati ta' CYP3A, bħal elvitegravir, fejn il-bijodisponibilità hi limitata u l-half-life titqassar mill-metaboliżmu dipendenti fuq CYP3A.

Emtricitabine huwa analogu tan-nukleosidi ta' cytidine. Tenofovir disoproxil jinbdel *in vivo* għal tenofovir, li huwa analogu ta' nucleoside monophosphate (nucleotide) ta' adenosine monophosphate. Kemm emtricitabine kif ukoll tenofovir għandhom attività li hi speċifika għall-virus tal-immunodeficijenza uman (HIV-1 u HIV-2) u l-virus tal-epatite B.

Emtricitabine u tenofovir jiġu fosforilati permezz ta' enzimi ċellulari biex jiffurmaw emtricitabine triphosphate u tenofovir diphosphate, rispettivament. Studji *in vitro* wrew li kemm emtricitabine u tenofovir jistgħu jkunu fosforilati b'mod shiħ meta kkombinati flimkien fiċ-ċelluli. Emtricitabine triphosphate u tenofovir diphosphate jinibixxu b'mod kompetittiv ir-reverse transcriptase tal-HIV-1 li jirriżulta fit-terminazzjoni tal-katina tad-DNA.

Kemm emtricitabine triphosphate u tenofovir diphosphate huma impedituri dghajfa tal-polimerases tad-DNA mammiġera u ma kienx hemm evidenza ta' tossiċità lill-mitokondrija *in vitro* jew *in vivo*.

Attività antivirali *in vitro*

Il-kombinazzjonijiet tal-medicina doppja u l-kombinazzjoni tripla ta' elvitegravir, emtricitabine u tenofovir urew attività sinergistika fil-koltura taċ-ċelluli. Is-sinergija antivirali nżammet għal elvitegravir, emtricitabine, u tenofovir meta ġew ittestjati fil-preżenza ta' cobicistat. L-ebda antagoniżmu ma ġie osservat għall-ebda waħda minn dawn il-kombinazzjonijiet.

L-attività antivirali ta' elvitegravir kontra iżolati tal-laboratorju u kliniċi ta' HIV-1 ġiet evalwata f'ċelluli limfoblastojdi, ċelluli monoċiti/makrofagi u limfoċiti tad-demmm periferali u l-valuri tal-konċentrazzjoni effettiva ta' 50% (EC₅₀) kienu fil-medda ta' 0.02 sa 1.7 nM. Elvitegravir wera attività antivirali fil-koltura taċ-ċelluli kontra HIV-1 clades A, B, Ċ, D, E, F, G, u O (il-figuri EC₅₀ kienu jvarjaw minn 0.1 sa 1.3 nM) u attività kontra HIV-2 (EC₅₀ ta' 0.53 nM).

Cobicistat m'għandu l-ebda attività kontra l-HIV li setgħet tiġi osservata u ma jantagonizzax jew ikabbar l-effetti antivirali ta' elvitegravir, emtricitabine, jew tenofovir.

L-attività antivirali ta' emtricitabine kontra iżolati tal-laboratorju u kliniċi ta' HIV-1 ġiet evalwata f'razza ta' ċelluli limfoblastojde, ir-razza ta' ċelluli MAGI-CCR5, u ċelluli mononukleari fid-demmm periferali. Il-figuri EC₅₀ għal emtricitabine kienu fil-medda ta' 0.0013 sa 0.64 µM. Emtricitabine wera attività antivirali fil-koltura taċ-ċelluli kontra sottotip ta' HIV-1 A, B, Ċ, D, E, F, u G (il-figuri ta' EC₅₀ kienu jvarjaw minn 0.007 sa 0.075 µM) u ntweriet attività speċifika tar-razza kontra HIV-2 (il-figuri ta' EC₅₀ kienu jvarjaw minn 0.007 sa 1.5 µM).

L-attività antivirali ta' tenofovir kontra iżolati tal-laboratorju u kliniċi ta' HIV-1 ġiet evalwata f'razza ta' ċelluli limfoblastojdi, ċelluli monoċiti/makrofagi primarji u limfoċiti tad-demmm periferali. Il-figuri ta' EC₅₀ għal tenofovir kienu fil-medda ta' 0.04 sa 8.5 µM. Tenofovir wera attività antivirali fil-koltura taċ-ċelluli kontra HIV-1 clades A, B, Ċ, D, E, F, G, u O (il-figuri ta' EC₅₀ kienu jvarjaw minn 0.5 sa 2.2 µM) u ntweriet attività speċifika tar-razza kontra HIV-2 (il-figuri ta' EC₅₀ kienu jvarjaw minn 1.6 sa 5.5 µM).

Reżistenza

Fil-koltura taċ-ċelluli

Ir-reżistenza għal emtricitabine jew tenofovir intweriet *in vitro* u fl-HIV-1 minn xi pazjenti minhabba l-iżvilupp tas-sostituzzjoni ta' M184V jew M184I f'reverse transcriptase li twassal għal reżistenza għal emtricitabine jew is-sostituzzjoni ta' K65R f'reverse transcriptase li twassal għal reżistenza għal tenofovir. Barra minn hekk, sostituzzjoni ta' K70E f'reverse transcriptase tal-HIV-1 kienet klinikament magħżula minn tenofovir disoproxil u wasslet għal tnaqqis fis-sensittività f'livell baxx għal abacavir, emtricitabine, tenofovir, u lamivudine.

Il-viruses reżistenti għal emtricitabine bis-sostituzzjoni ta' M184V/I kienu *cross-resistant* għal lamivudine, iżda żammew is-sensittività għal didanosine, stavudine, tenofovir u zidovudine. Is-sostituzzjoni ta' K65R tista' wkoll tintgħażel minn abacavir, stavudine jew didanosine u tikkawża tnaqqis fis-sensittività għal dawn il-medicini flimkien ma' lamivudine, emtricitabine u tenofovir. Tenofovir disoproxil għandu jkun evitat f'pazjenti bl-HIV-1 bis-sostituzzjoni ta' K65R.

Fil-pazjenti, li l-marda tal-HIV-1 tagħhom kellha 3 mutazzjonijiet assoċjati mal-analogi ta' thymidine (TAMs) jew aktar li kienu jinkludu l-mutazzjoni M41L jew L210W *reverse transcriptase* wrew tnaqqis fis-sensittività għal tenofovir disoproxil.

Iżolati tal-HIV-1 b'suxxettibbilita mnaqqa għal elvitegravir intgħażlu fil-koltura taċ-ċelluli. Suxxettibbilita mnaqqa għal elvitegravir kienet b'mod l-aktar komuni assoċjata mas-sostituzzjonijiet ta' integrase T66I, E92Q u Q148R. Sostituzzjonijiet addizzjonali ta' integrase osservati fil-koltura taċ-ċelluli kienu jinkludu H51Y, F121Y, S147G, S153Y, E157Q, u R263K. HIV-1 mas-sostituzzjonijiet magħżula ta' raltegravir T66A/K, Q148H/K, u N155H wera reżistenza inkroċjata għal elvitegravir. Il-mutazzjonijiet primarji għal raltegravir/elvitegravir ma jaffettwawx is-suxxettibbilità *in vitro* ta' dolutegravir bħala mutazzjonijiet uniċi, u l-preżenza addizzjonali ta' mutazzjonijiet sekondarji (hlief Q148) ukoll ma tirriżultax f'tibdil fin-numru ta' drabi f'esperimenti b'mutanti diretti mis-sit.

L-ebda żvilupp ta' reżistenza għal cobicistat ma tista' tintwera f'HIV-1 *in vitro* minhabba n-nuqqas ta' attività antivirali tiegħu.

Reżistenza inkroċjata sostanzjali giet osservata bejn il-biċċa l-kbira tal-iżolati ta' HIV-1 reżistenti għal elvitegravir u raltegravir, u bejn iżolati reżistenti għal emtricitabine u lamivudine. Pazjenti b'trattament li ma rnexxiex bi Stribild u li kellhom HIV-1 b'sostituzzjonijiet ta' reżistenza li żviluppaw għal Stribild kellhom virus li baqa' suxxettibbli għal PIs u NNRTIs kollha, u l-biċċa l-kbira tal-NRTIs l-oħrajn.

F'pazjenti li qatt ma ngħataw trattament fil-passat

F'analizi miġbura ta' pazjenti li qatt ma' kienu ngħataw medicini antiretrovirali qabel irċivew Stribild fi studju ta' Fazi 3 GS-US-236-0102 u GS-US-236-0103 sal-Ġimgħa 144, il-*genotyping* sar fuq iżolati HIV-1 fil-plażma mill-pazjenti kollha li kellhom falliment viroloġiku kkonfermat jew li kellhom HIV-1 RNA ta' > 400 kopji/mL sa falliment viroloġiku, f'Ġimgħa 48, f'Ġimgħa 96, f'Ġimgħa 144 jew fiż-żmien tat-twaqqif bikri tal-medicina. Sa Ġimgħa 144, l-iżvilupp ta' wiehed jew iktar sostituzzjonijiet primarji assoċjati ma' reżistenza għal elvitegravir, emtricitabine, jew tenofovir, gie osservat fi 18 minn 42 pazjent b'*data* ġenotipika li setgħet tiġi evalwata minn linja bażi akkopjata u iżolati minn trattament bi Stribild (2.6%, 18/701 pazjent) li ma rnexxiex. Mit-18-il pazjent bi żvilupp ta' reżistenza virali, 13 sehhew sal-Ġimgħa 48 u 3 sehhew bejn il-Ġimgħa 48 sal-Ġimgħa 96, u 2 sehhew bejn il-Ġimgħa 96 sal-Ġimgħa 144 ta' trattament. Is-sostituzzjonijiet li żviluppaw kienu M184V/I (n = 17) u K65R (n = 5) f'reverse transcriptase u E92Q (n = 9), N155H (n = 5), Q148R (n = 3), T66I (n = 2) u T97A (n = 1) f'integrase. Sostituzzjonijiet oħrajn f'integrase li sehhew flimkien ma' sostituzzjoni minhabba reżistenza INSTI primarja, kull wahda f'każijiet waħidhom, kienu H51Y, L68V, G140C, S153A, E157Q u G163R. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti li żviluppaw sostituzzjonijiet minhabba reżistenza għal elvitegravir żviluppaw sostituzzjonijiet minhabba reżistenza kemm għal emtricitabine kif ukoll għal elvitegravir. F'analizi fenotipika ta' iżolati minn pazjenti fil-popolazzjoni ta' analizi tar-reżistenza, 13-il pazjent (31%) kellhom iżolati ta' HIV-1 b'suxxettibbilita mnaqqa għal

elvitegravir, 17-il pazjent (40%) kellhom suxxettibbilità mnaqqsa għal emtricitabine, u 2 pazjenti (5%) kellhom suxxettibbilità mnaqqsa għal tenofovir.

Fl-Istudju GS-US-236-0103, 27 pazjent ittrattat bi Stribild kellhom HIV-1 b'sostituzzjoni ta' K103N assoċjata ma' NNRTI f'reverse transcriptase fil-linja bażi u kellhom suċċess viroloġiku (82% f'Ġimgha 144) li kien simili għall-popolazzjoni globali (78%), u l-ebda reżistenza li żviluppat għal elvitegravir, emtricitabine, jew tenofovir fl-HIV-1 tagħhom.

F'pazjenti b'soppressjoni virali

Ma ġie identifikat l-ebda żvilupp ta' reżistenza għal Stribild fi studji kliniċi ta' pazjenti b'soppressjoni virali li qalbu minn kors li kien fih inibitur ta' protease msahħaħ b'ritonavir (PI+RTV) (studju GS-US-236-0115), NNRTI (studju GS-US-236-0121) jew raltegravir (RAL) (studju GS-US-236-0123).

Għoxrin pazjent minn dawn l-istudji li qalbu għal Stribild kellhom is-sostituzzjoni K103N assoċjata ma' NNRTI fil-ġenotip storiku tagħhom qabel ma bdew it-terapija antiretrovirali inizjali. Tmintax minn dawn l-20 pazjent żammew soppressjoni virali sa 48 ġimgha. Minhabba ksur tal-protokoll, żewġ pazjenti b'sostituzzjonijiet K103N storiċi waqfu kmieni mit-trattament b'HIV-1 RNA ta' < 50 kopja/mL.

Esperjenza klinika

L-effikaċja ta' Stribild f'pazjenti adulti infettati b'HIV-1 li qatt ma nġataw trattament fil-passat hi bbażata fuq l-analiżi ta' *data* fuq perjodu ta' 144 ġimgha minn 2 studji ta' Fażi 3 li fihom il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali, double-blinded, ikkontrollati b'mod attiv, GS-US-236-0102 u GS-US-236-0103 (n = 1,408). L-effikaċja ta' Stribild f'pazjenti adulti infettati b'HIV-1 b'soppressjoni virali hi bbażata fuq l-analiżi ta' *data* ta' 48 ġimgha minn żewġ studji *open-label*, li fihom il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali (studji GS-US-236-0115 u GS-US-236-0121) u studju *open-label* bi grupp wieħed (studju GS-US-236-0123) (n = 910; 628 li rċew Stribild).

Pazjenti adulti infettati b'HIV-1 li qatt ma nġataw trattament fil-passat

Fl-Istudju GS-US-236-0102, pazjenti adulti infettati bl-HIV-1, li qatt ma nġataw trattament b'mediċini antiretrovirali fil-passat, irċew trattament bi Stribild darba kuljum jew trattament darba kuljum b'kombinazzjoni ta' doża fissa ta' EFV/FTC/tenofovir disoproxil. Fl-Istudju GS-US-236-0103, pazjenti adulti infettati bl-HIV-1, li qatt ma nġataw trattament b'mediċini antiretrovirali fil-passat, irċew trattament bi Stribild darba kuljum jew atazanavir imsahħaħ b'ritonavir (ATV/r) flimkien ma' kombinazzjoni ta' doża fissa ta' emtricitabine (FTC)/tenofovir disoproxil. Għaż-żewġ studji wara 48 ġimgha, ir-rata ta' rispons viroloġiku ġiet evalwata fiż-żewġ partijiet tat-trattament. Rispons viroloġiku ġie definit b'hala li jintlaħaq ammont virali li ma jkunux jista' jiġi osservat (< 50 HIV-1 RNA kopja/mL, analiżi snapshot).

Il-karatteristiċi fil-linja bażi u r-riżultati tat-trattament għaż-żewġ Studji GS-US-236-0102 u GS-US-236-0103 huma ppreżentati f'Tabelli 3 u 4, rispettivament.

Tabella 3: Karatteristiċi demografiċi u fil-linja bażi ta' individwi adulti infettati bl-HIV-1 li qatt ma nġataw trattament b'mediċini antiretrovirali fil-passat fi studji GS-US-236-0102 u GS-US-236-0103

	Studju GS-US-236-0102		Studju GS-US-236-0103	
	Stribild n = 348	EFV/FTC/ tenofovir disoproxil n = 352	Stribild n = 353	ATV/r + FTC/ tenofovir disoproxil n = 355
Karatteristiċi Demografiċi				
Medja ta' età, snin (medda)	38.0 (18-67)		38.0 (19-72)	
Sess				
Raġel	89%		90%	
Mara	11%		10%	

	Studju GS-US-236-0102		Studju GS-US-236-0103	
	Stribild n = 348	EFV/FTC/ tenofovir disoproxil n = 352	Stribild n = 353	ATV/r + FTC/ tenofovir disoproxil n = 355
Etniċità				
Abjad		63%		74%
Suwed/Afrikan Amerikani		28%		17%
Asjatiċi		2%		5%
Oħrajn		7%		4%
Karatteristiċi tal-marda fil-linja bażi^a				
Medja ta' plazma fil-linja bażi HIV-1 RNA (medda) log ₁₀ kopji/mL		4.8 (2.6-6.5)		4.8 (1.7-6.6)
Perċentwali ta' individwi b'ammont virali ta' > 100,000 kopja/mL		33		40
Medja fil-linja bażi tal- għadd ta' ċelluli CD4+ (medda), x 10 ⁶ ċelluli/L		386 (3-1,348)		370 (5-1,132)
Perċentwali ta' individwi b'għadd ta' ċelluli CD4+ ta' ≤ 200 ċellula/mm ³		13		13

a Il-pazjenti ġew stratifikati skont HIV-1 RNA fil-linja bażi fiż-żewġ studji.

Tabella 4: Riżultat viroloġiku ta' trattament magħżul b'mod każwali ta' studji GS-US-236-0102 u GS-US-236-0103 f'Ġimgha 48 (analizi snapshot)^a u Ġimgha 144^b

	Ġimgha 48				Ġimgha 144			
	Studju GS-US-236-0102		Studju GS-US-236-0103		Studju GS-US-236-0102		Studju GS-US-236-0103	
	Stribild n = 348	EFV/ FTC/ tenofovir disoproxil n = 352	Stribild n = 353	ATV/r + FTC/ tenofovir disoproxil n = 355	Stribild n = 348	EFV/ FTC/ tenofovir disoproxil n = 352	Stribild n = 353	ATV/r + FTC/ tenofovir disoproxil n = 355
Suċċess viroloġiku HIV-1 RNA < 50 kopja/mL	88%	84%	90%	87%	80%	75%	78%	75%
Differenza fit- trattament	3.6% (95% CI = -1.6%, 8.8%)		3.0% (95% CI = -1.9%, 7.8%)		4.9% (95% CI = -1.3%, 11.1%)		3.1% (95% CI = -3.2%, 9.4%)	
Insuffiċjenza viroloġika^c	7%	7%	5%	5%	7%	10%	8%	7%
L-ebda data viroloġika fil- intervall ta' żmien tal- Ġimgha 48 jew ta' 144								
Il-medicina tal- istudju twaqqfet minhabba avveniment avvers jew mewt ^d	3%	5%	3%	5%	6%	8%	6%	8%
Il-medicina tal- istudju twaqqfet minhabba raġunijiet oħrajn u l-aħħar HIV-1 RNA < 50 kopja/mL disponibbli ^e	2%	3%	2%	3%	5%	7%	8%	9%

	Ġimgha 48				Ġimgha 144			
	Studju GS-US-236-0102		Studju GS-US-236-0103		Studju GS-US-236-0102		Studju GS-US-236-0103	
	Stribild n = 348	EFV/ FTC/ tenofovir disoproxil n = 352	Stribild n = 353	ATV/r + FTC/ tenofovir disoproxil n = 355	Stribild n = 348	EFV/ FTC/ tenofovir disoproxil n = 352	Stribild n = 353	ATV/r + FTC/ tenofovir disoproxil n = 355
<i>Data nieqsa matul l-intervall ta' żmien iżda fuq il-medicina tal-istudju</i>	0%	0%	0%	0%	1%	0%	1%	1%

- a L-intervall ta' żmien tal-Ġimgha 48 hu bejn Jum 309 u 378 (inklużiv).
b L-intervall ta' żmien tal-Ġimgha 144 hu bejn Jum 967 u 1,050 (inklużiv).
c Jinkludi individwi li kellhom ≥ 50 kopja/mL fl-intervall ta' żmien f'Ġimgha 48 jew f'Ġimgha 144, individwi li waqfu kmieni minhabba nuqqas jew telf ta' effikaċja, individwi li waqfu għal raġunijiet li m'humiex avveniment avvers, mewt jew nuqqas jew telf ta' effikaċja u li meta waqfu kellhom valur virali ta' ≥ 50 kopja/mL.
d Jinkludi pazjenti li waqfu minhabba avveniment avvers jew mewt fi kwalunkwe punt ta' żmien minn jum 1 sal-intervall ta' żmien jekk dan irriżulta fl-ebda *data* viroloġika fuq it-trattament matul l-intervall ta' żmien speċifikat.
e Jinkludi individwi li waqfu għal raġunijiet li m'humiex avveniment avvers, mewt jew nuqqas jew telf ta' effikaċja, eż., irtiraw il-kunsens, nuqqas ta' follow-up, eċċ.

Stribild issodisfa l-kriterji ta' nuqqas ta' inferjorità meta kiseb HIV-1 RNA < 50 kopja/mL meta mqabbel ma' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil u meta mqabbel ma' atazanavir/ritonavir + emtricitabine/tenofovir disoproxil.

Fl-Istudju GS-US-236-0102, il-medja taż-żieda mil-linja bażi fl-għadd ta' ċelluli CD4+ f'Ġimgha 48 kienet ta' 239 ċellula/mm³ f'pazjenti ttrattati b'Stribild u ta' 206 ċellula/mm³ f'pazjenti ttrattati b'EFV/FTC/tenofovir disoproxil. F'Ġimgha 144, il-medja taż-żieda mil-linja bażi fl-għadd ta' ċelluli CD4+ kienet ta' 321 ċellula/mm³ f'pazjenti ttrattati b'Stribild u ta' 300 ċellula/mm³ f'pazjenti ttrattati b'EFV/FTC/tenofovir disoproxil. Fl-Istudju GS-US-236-0103, il-medja taż-żieda mil-linja bażi fl-għadd ta' ċelluli CD4+ f'Ġimgha 48 kienet ta' 207 ċellula/mm³ f'pazjenti ttrattati b'Stribild u ta' 211 il-ċellula/mm³ f'ppazjenti ttrattati b'ATV/r+FTC/tenofovir disoproxil. F'Ġimgha 144, il-medja taż-żieda mil-linja bażi fl-għadd ta' ċelluli CD4+ kienet ta' 280 ċellula/mm³ f'pazjenti ttrattati b'Stribild u ta' 293 ċellula/mm³ f'pazjenti ttrattati b'ATV/r+FTC/tenofovir disoproxil.

Pazjenti infettati b'HIV-1 b'soppressjoni virali

Fi studju GS-US-236-0115 u studju GS-US-236-0121, il-pazjenti riedu jkunu fl-ewwel jew fit-tieni kors antiretrovirali tagħhom bla ebda storja medika ta' insuffiċjenza viroloġika, ma riedx ikollhom storja medika kurrenti jew fil-passat ta' reżistenza għall-komponenti antiretrovirali ta' Stribild u riedu jkunu soppressi fuq PI+RTV jew NNRTI flimkien ma' FTC/tenofovir disoproxil (HIV-1 RNA ta' < 50 kopja/mL) għal mill-inqas sitt xhur qabel l-ittestjar. Il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali fi proporzjon ta' 2:1 biex jaqilbu għal Stribild jew jibqgħu fuq il-kors antiretrovirali tagħhom fil-linja bażi (SBR) għal 48 ġimgha. Fi studju GS-US-236-0115, ir-rati ta' suċċess viroloġiku kienu: Stribild 93.8% (272 minn 290 pazjent); SBR 87.1% (121 minn 139 pazjent). Iż-żieda medja mil-linja bażi fl-għadd ta' ċelluli CD4+ f'Ġimgha 48 kienet ta' 40 ċellula/mm³ f'pazjenti ttrattati b'Stribild u ta' 32 ċellula/mm³ f'pazjenti ttrattati b'PI+RTV+FTC/tenofovir disoproxil. Fi studju GS-US-236-0121, ir-rati ta' suċċess viroloġiku kienu: Stribild 93.4% (271 minn 290 pazjent) u SBR 88.1% (126 minn 143 pazjent). Iż-żieda medja mil-linja bażi fl-għadd ta' ċelluli CD4+ f'Ġimgha 48 kienet ta' 56 ċellula/mm³ f'pazjenti ttrattati b'Stribild u ta' 58 ċellula/mm³ f'pazjenti ttrattati b'NNRTI+FTC/tenofovir disoproxil.

Fi studju GS-US-236-0123, il-pazjenti riedu li fil-passat kienu rċivew biss RAL flimkien ma' FTC/tenofovir disoproxil bhala l-ewwel kors antiretrovirali tagħhom għal mill-inqas sitt xhur. Il-pazjenti riedu jkunu soppressi b'mod stabbli għal mill-inqas sitt xhur qabel ma daħlu fl-istudju, ma riedx ikollhom storja medika kurrenti jew fil-passat ta' reżistenza għall-komponenti antiretrovirali ta' Stribild, u jkollhom HIV-1 RNA ta' < 50 kopja/mL fl-ittestjar. It-48 pazjent kollha li rċivew mill-inqas doża waħda ta' Stribild baqgħu soppressi (HIV-1 RNA ta' < 50 kopja/mL) sa Ġimgha 48. Iż-żieda medja mil-linja bażi fl-għadd ta' ċelluli CD4+ f'Ġimgha 48 kienet ta' 23 ċellula/mm³.

Popolazzjoni pedjatrika

Studji bi Stribild

L-effikaċja u s-sigurtà ta' Stribild f'pazjenti pedjatriċi b'HIV-1 li qatt ma ngħataw trattament fil-passat b'età ta' 12 sa inqas minn 18-il sena huma bbażati fuq l-analiżi ta' *data* ta' 48 ġimgħa mill-istudju GS-US-236-0112 *open-label* bi grupp wiehed (N=50). L-età medja kienet ta' 15-il sena (firxa, 12-17), 70% kienu rġiel, 68% suwed, 28% Asjatiċi. Fil-linja bażi, il-medja tal-RNA ta' HIV-1 fil-plażma kienet ta' 4.60 log₁₀ kopji/mL, il-medja tal-ġhadd ta' ċelluli CD4⁺ kienet ta' 399 ċellula/mm³ (medda, 133-734), u l-medja tal-% ta' CD4⁺ kienet ta' 20.9% (medda, 4.5%–41.1%). Ghoxrin fil-mija kellhom RNA ta' HIV-1 ta' >100,000 kopja/mL fil-plażma fil-linja bażi.

F'Ġimgħa 48, 44 minn 50 (88%) pazjent adolexxenti ttrattati bi Stribild kisbu RNA ta' HIV-1 ta' < 50 kopja/mL u 4 kisbu RNA ta' HIV-1 ≥50 kopja/mL; pazjent wiehed waqqaf il-medicina tal-istudju, u wiehed ma kellu l-ebda *data* viroloġika f'Ġimgħa 48. It-tnaqqis medju fl-RNA ta' HIV-1 kien ta' -3.16 log₁₀ kopji/mL, u ż-żieda medja fl-ġhadd ta' ċelluli CD4⁺ kienet ta' 229 ċellula/mm³. Ma ġie identifikat l-ebda żvilupp ta' reżistenza għal Stribild sa Ġimgħa 48.

Studji b'emtricitabine

Fit-trabi u t-tfal ta' aktar minn 4 xhur, il-maġġoranza tal-pazjenti li kienu qed jieħdu emtricitabine kisbu jew żammew soppressjoni kompleta ta' RNA ta' HIV-1 fil-plażma sa 48 ġimgħa (89% kisbu ≤ 400 kopja/ml u 77% kisbu ≤ 50 kopja/ml).

Studji b'tenofovir disoproxil

Fl-istudju GS-US-104-0321, 87 pazjent infettati bl-HIV-1 li ngħataw trattament fil-passat b'età ta' 12 sa < 18-il sena kienu ttrattati b'tenofovir disoproxil (n = 45) jew placebo (n = 42) flimkien ma' kors ottimizzat fl-isfond (OBR, *optimised background regimen*) għal 48 ġimgħa. Minhabba limitazzjonijiet tal-istudju, ma ntweriex benefiċċju ta' tenofovir disoproxil fuq placebo abbażi ta' livelli ta' RNA ta' HIV-1 fil-plażma f'ġimgħa 24.

F'pazjenti li rċewew trattament b'tenofovir disoproxil jew placebo, il-medja tal-punteġġ Z tal-BMD tas-sinistra tad-dahar lumbari kienet ta' -1.004 u -0.809, u l-medja tal-punteġġ Z tal-BMD tal-ġisem shiħ kienet ta' -0.866 u -0.584, rispettivament, fil-linja bażi. Il-bidliet medji f'ġimgħa 48 (tniem tal-fażi *double blind*) kienu ta' -0.215 u -0.165 fil-punteġġ Z tal-BMD tas-sinistra tad-dahar lumbari, u -0.254 u -0.179 fil-punteġġ Z tal-BMD tal-ġisem shiħ għall-gruppi ta' tenofovir disoproxil u ta' placebo, rispettivament. Ir-rata medja taż-żieda fil-BMD kienet inqas fil-grupp ta' tenofovir disoproxil meta mqabbla mal-grupp ta' placebo. F'ġimgħa 48, sitt adolexxenti fil-grupp ta' tenofovir disoproxil u adolexxent wiehed fil-grupp ta' placebo kellhom telf sinifikanti fil-BMD tas-sinistra tad-dahar lumbari (iddefinita bħala telf ta' > 4%). Fost 28 pazjent li kienu qed jirċievu 96 ġimgħa ta' trattament b'tenofovir disoproxil, il-punteġġi Z tal-BMD naqsu b'-0.341 għas-sinistra tad-dahar lumbari u -0.458 għall-ġisem shiħ.

Fl-istudju GS-US-104-0352, 97 pazjent li ngħataw trattament fil-passat b'età minn sentejn sa < 12-il sena b'soppressjoni virali stabbli fuq korsijiet li kien fihom stavudine jew zidovudine kienu magħżula b'mod każwali biex jissostitwixxu stavudine jew zidovudine b'tenofovir disoproxil (n = 48) jew ikomplu bil-kors oriġinali tagħhom (n = 49) għal 48 ġimgħa. F'ġimgħa 48, 83% tal-pazjenti fil-grupp ta' trattament b'tenofovir disoproxil u 92% tal-pazjenti fil-grupp ta' trattament bi stavudine jew zidovudine kellhom konċentrazzjonijiet ta' RNA ta' HIV-1 ta' < 400 kopja/mL. Id-differenza fil-proporzjon ta' pazjenti li żammew < 400 kopja/mL f'ġimgħa 48 kienet influwenzata prinċipalment min-numru għoli ta' waqfien fil-grupp ta' trattament b'tenofovir disoproxil. Meta ġiet eskluża d-*data* nieqsa, 91% tal-pazjenti fil-grupp ta' trattament b'tenofovir disoproxil u 94% tal-pazjenti fil-grupp ta' trattament bi stavudine jew zidovudine kellhom konċentrazzjonijiet ta' RNA ta' HIV-1 ta' < 400 kopja/mL f'ġimgħa 48.

Ġie rrapportat tnaqqis fil-BMD f'pazjenti pedjatriċi. F'pazjenti li rċewew trattament b'tenofovir disoproxil, jew stavudine jew zidovudine, il-medja tal-punteġġ Z tal-BMD tas-sinistra tad-dahar lumbari kienet ta' -1.034 u -0.498, u l-medja tal-punteġġ Z tal-BMD tal-ġisem shiħ kienet ta' -0.471 u -0.386,

rispettivamente, fil-linja bażi. Il-bidliet medji f'gimgha 48 (tmien tal-faži tal-ghażla każwali) kienu ta' 0.032 u 0.087 fil-puntegġ Z tal-BMD tas-sinsla tad-dahar lumbari, u -0.184 and -0.027 fil-puntegġ Z tal-BMD tal-gisem shih għall-gruppi ta' tenofovir disoproxil u ta' stavudine jew zidovudine, rispettivamente. Ir-rata medja taż-żieda fl-ghadam tas-sinsla tad-dahar lumbari f'gimgha 48 kienet simili bejn il-grupp ta' trattament b'tenofovir disoproxil u l-grupp ta' trattament bi stavudine jew zidovudine. Iż-żieda fl-ghadam tal-gisem shih kienet inqas fil-grupp ta' trattament b'tenofovir disoproxil meta mqabbla mal-grupp ta' trattament bi stavudine jew zidovudine. Individwu wiehed ittrattat b'tenofovir disoproxil u l-ebda individwu ttrattat bi stavudine jew zidovudine esperjenżaw telf sinifikanti (> 4%) fil-BMD tas-sinsla tad-dahar lumbari f'gimgha 48. Il-puntegġi Z tal-BMD naqsu b'-0.012 għas-sinsla tad-dahar lumbari u b'-0.338 għall-gisem shih fl-64 individwu li kienu ttrattati b'tenofovir disoproxil għal 96 gimgha. Il-puntegġi Z tal-BMD ma kinux aġġustati skont it-tul u l-piż.

Fl-istudju GS-US-104-0352, 8 minn 89 pazjent pedjatriku (9.0%) esposti għal tenofovir disoproxil waqqfu l-mediċina tal-istudju minhabba avveniment avversi renali. Hames individwi (5.6%) kellhom sejbiet tal-laboratorju klinikament konsistenti ma' tubulopatija prossimali tal-kliewi, b'4 minnhom li waqqfu t-terapija b'tenofovir disoproxil (esponiment medjan għal tenofovir disoproxil ta' 331 gimgha).

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Stribild fit-tfal taħt it-12-il sena ma ġewx stabbiliti (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Assorbiment

Wara l-ghoti ta' Stribild mill-halq mal-ikel f'individwi infettati bl-HIV-1, il-konċentrazzjonijiet massimi fil-plażma ġew osservati 4 sigħat wara d-doża għal elvitegravir, 3 sigħat wara d-doża għal cobicistat, 3 sigħat wara d-doża għal emtricitabine, u sagħtejn għal tenofovir, wara l-konverżjoni mgħaġġla ta' tenofovir disoproxil. Il-medja fl-istat fiss tas- C_{max} , AUC_{tau} , u C_{trough} (medja $\pm$ SD) wara doži multipli ta' Stribild f'individwi infettati bl-HIV-1, rispettivamente, kienet 1.7 ± 0.39 $\mu\text{g/mL}$, 23 ± 7.5 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, u 0.45 ± 0.26 $\mu\text{g/mL}$ għal elvitegravir, li tipprovdi quotient inibitorju ta' ~ 10 (proporzjon ta' C_{trough} : IC_{95} aġġustat għat-twaħħil mal-proteina għal HIV-1 virus wild-type). Il-medji korrispondenti fl-istat fiss tas- C_{max} , AUC_{tau} , u C_{trough} (medja $\pm$ SD) kienu 1.1 ± 0.40 $\mu\text{g/mL}$, 8.3 ± 3.8 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, u 0.05 ± 0.13 $\mu\text{g/mL}$ għal cobicistat, 1.9 ± 0.5 $\mu\text{g/mL}$, 13 ± 4.5 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, u 0.14 ± 0.25 $\mu\text{g/mL}$ għal emtricitabine, u 0.45 ± 0.16 $\mu\text{g/mL}$, 4.4 ± 2.2 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, u 0.1 ± 0.08 $\mu\text{g/mL}$ għal tenofovir.

Meta mqabbel ma' kundizzjonijiet fl-istat sajjem, l-ghoti ta' Stribild ma' ikla hafifa (~ 373 kcal, 20% xaham) jew b'ammont għoli ta' xaham (~ 800 kcal, 50% xaham), irriżulta f'żieda fl-esponimenti ta' elvitegravir u tenofovir. Għal elvitegravir, is- C_{max} u l-AUC $\dot{z}$ diedu bi 22% u 36% b'ikla hafifa, filwaqt li $\dot{z}$ diedu b'56% u 91% b'ikla b'ammont għoli ta' xaham, rispettivamente. Is- C_{max} u l-AUC ta' tenofovir $\dot{z}$ diedu b'20% u 25% rispettivamente b'ikla hafifa, filwaqt li s- C_{max} ma kienx affettwat u l-AUC $\dot{z}$ died b'25% b'ikla b'ammont għoli ta' xaham. L-esponimenti għal cobicistat ma kinux affettwati minn ikla hafifa u għalkemm kien hemm tnaqqis modest ta' 24% u 18% fis- C_{max} u fl-AUC rispettivamente b'ikla b'ammont għoli ta' xaham, l-ebda differenza ma ġiet osservata fl-effett tiegħu li jtejjeb il-farmakokinetika fuq elvitegravir. L-esponimenti għal emtricitabine ma kinux affettwati minn ikla hafifa jew b'ammont għoli ta' xaham.

Distribuzzjoni

Elvitegravir jehel b'rata ta' 98-99% mal-proteini fil-plażma tal-bniedem u t-twaħħil hu indipendenti mill-konċentrazzjoni tal-mediċina fuq il-medda ta' 1 ng/mL sa 1,600 ng/mL. Il-medja tal-proporzjon tal-konċentrazzjoni tal-mediċina fil-plażma mqabbla ma' dik fid-demm kienet ta' 1.37. Cobicistat jehel b'rata ta' 97-98% mal-proteini tal-plażma tal-bniedem u l-medja tal-proporzjon tal-konċentrazzjoni tal-mediċina fil-plażma mqabbla ma' dik fid-demm kienet ta' 2.

Wara l-ghoti minn ġol-vina, il-volum ta' distribuzzjoni ta' emtricitabine u tenofovir kien ta' madwar 1,400 mL/kg u 800 mL/kg, rispettivament. Wara l-ghoti mill-ħalq ta' emtricitabine jew tenofovir disoproxil, emtricitabine u tenofovir jitqassmu u jiġu distribwiti sew madwar il-ġisem. It-twaħħil *in vitro* ta' emtricitabine ma' proteini tal-plażma umana kienet ta' < 4% u indipendenti mill-konċentrazzjoni fil-medda ta' 0.02-200 µg/mL. F'konċentrazzjoni massima fil-plażma, il-medja tal-proporzjon tal-konċentrazzjoni tal-mediċina fil-plażma mqabbla ma' dik fid-demm kienet ta' ~ 1.0 u l-medja tal-proporzjon tal-konċentrazzjoni fil-plażma mqabbla ma' dik fis-semen kienet ta' ~ 4.0. Ir-rabta tal-proteini *in vitro* ta' tenofovir ma' proteini tal-plażma jew proteini fis-serum kienet anqas minn 0.7 u 7.2%, rispettivament, oġġla mill-medda tal-konċentrazzjoni ta' tenofovir 0.01 sa 25 µg/mL.

Bijotrasformazzjoni

Elvitegravir jgħaddi minn metabolizmu ossidattiv minn CYP3A (rotta maġġuri), u glukoronidazzjoni minn enzimi UGT1A1/3 (rotta minuri). Wara l-ghoti mill-ħalq ta' [¹⁴C]elvitegravir imsaħħaħ, elvitegravir kien l-ispeċi predominanti fil-plażma, li jirrappreżenta ~94% tar-radjuattività li kienet tiċċirkola. Hydroxylation aromatika u alifatika jew metaboliti tal-glukoronidazzjoni kienu preżenti f'livelli baxxi ħafna, urew attività kontra l-HIV li kienet iktar baxxa b'mod konsiderevoli, u ma jikkontribwixxux għall-attività antivirali globali ta' elvitegravir.

Cobicistat hu metabolizzat permezz ta' CYP3A u/jew ossidazzjoni medjata minn CYP2D6 u ma jgħaddix minn glukoronidazzjoni. Wara l-ghoti mill-ħalq ta' [¹⁴C]cobicistat, 99% tar-radjuattività li kienet tiċċirkola fil-plażma kienet cobicistat mhux mibdul.

Studji *in vitro* jindikaw li emtricitabine mhuwiex impeditur ta' enzimi CYP450 tal-bniedem. Wara l-ghoti ta' [¹⁴C]emtricitabine, irkupru komplet tad-doża ta' emtricitabine inkiseb fl-awrina (~ 86%) u fl-ippurgar (~ 14%). Tlettax fil-mija tad-doża giet irkuprata fl-awrina bħala tliet metaboliti putattivi. Il-bijotrasformazzjoni ta' emtricitabine tinkludi l-ossidazzjoni tat-thiol *moiety* biex tiffurma 3'-sulphoxide diastereomers (madwar 9% tad-doża) u l-konjugazzjoni ma' glucuronic acid biex tiffurma 2'-O-glucuronide (madwar 4% tad-doża). L-ebda metaboliti oħrajn ma kienu identifikabbli.

Studji *in vitro* wrew li la tenofovir disoproxil u lanqas tenofovir ma huma sottostrati għall-enzimi CYP450. Flimkien ma' dan, f'konċentrazzjonijiet sostanzjalment oġġla (madwar 300 darba aktar) minn dawk osservati *in vivo*, tenofovir *in vitro* ma inibixxiex l-metabolizmu tal-mediċina medjat minn xi wiehed mill-iżoformi umani maġġuri ta' CYP450 involuti fil-bijotrasformazzjoni tal-mediċina (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1, jew CYP1A1/2). Tenofovir disoproxil ma kellu l-ebda effett fuq l-ebda wiehed mill-iżoformi ta' CYP450, hlief CYP1A1/2, fejn gie osservat tnaqqis żgħir (6%) iżda statistikament sinifikanti fil-metabolizmu ta' substrat ta' CYP1A1/2.

Eliminazzjoni

Wara l-ghoti mill-ħalq ta' [¹⁴C]elvitegravir/ritonavir, 94.8% tad-doża giet irkuprata fl-ippurgar, u dan kien konsistenti mal-eliminazzjoni ta' elvitegravir mill-fwied u l-marrara; 6.7% tad-doża mogħtija giet irkuprata fl-awrina. Il-medjan tal-*half-life* terminali fil-plażma ta' elvitegravir wara l-ghoti ta' Stribild hu ta' madwar 12.9 sigħat.

Wara l-ghoti mill-ħalq ta' [¹⁴C]cobicistat, 86% u 8.2% tad-doża giet irkuprata fl-ippurgar u fl-awrina, rispettivament. Il-medjan tal-*half-life* terminali fil-plażma ta' cobicistat wara l-ghoti ta' Stribild hu ta' madwar 3.5 sigħat u l-esponimenti assoċjati ta' cobicistat jipprovdu lil elvitegravir b' C_{trough} ta' madwar 10 darbiet oġġla minn IC_{95} aġġustat għat-twaħħil tal-proteina għal virus HIV-1 wild-type.

Emtricitabine jiġi eliminat prinċipalment mill-kliewi bl-irkupru komplet tad-doża fl-awrina (madwar 86%) u fl-ippurgar (madwar 14%). Tlettax fil-mija tad-doża ta' emtricitabine giet irkuprata fl-awrina bħala tliet metaboli. It-tneħħija sistemika ta' emtricitabine kienet fil-medja ta' 307 mL/min. Wara l-ghoti mill-ħalq, il-*half-life* ta' l-eliminazzjoni ta' emtricitabine hija ta' madwar ta' 10 sigħat.

Tenofovir jiġi eliminat mill-ġisem prinċipalment mill-kliewi kemm permezz tal-filtrazzjoni kif ukoll permezz ta' sistema attiva ta' trasport tubulari (trasportatur enajoniku organiku uman [hOAT1])

b'madwar 70-80% tad-doża titneħħa mingħajr tibdil fl-awrina wara l-ghoti minn ġol-vina. It-tneħħija apparenti ta' tenofovir kellha medja ta' madwar 307 mL/min. It-tneħħija mill-kliewi giet stmata li hi madwar 210 mL/min), li huwa iżjed mir-rata tal-filtrazzjoni glomerulari. Dan jindika li s-sekrezzjoni tubulari attiva hija parti importanti mill-eliminazzjoni ta' tenofovir. Wara l-ghoti mill-halq, il-*half life* tal-eliminazzjoni ta' tenofovir hi ta' madwar 12 sa 18-il siegħa.

Anzjani

Il-farmakokinetika ta' elvitegravir, cobicistat, emtricitabine u tenofovir ma gietx evalwata fl-anzjani (li kellhom iktar minn 65 sena).

Sess

L-ebda differenzi farmakokinetiċi klinikament rilevanti minħabba s-sess ma ġew identifikati għal elvitegravir imsaħħaħ b'cobicistat, emtricitabine u tenofovir disoproxil.

Etniċità

L-ebda differenza farmakokinetika klinikament rilevanti minħabba l-etniċità ma giet identifikata għal elvitegravir imsaħħaħ b'cobicistat, emtricitabine u tenofovir disoproxil.

Popolazzjoni pedjatrika

L-esponimenti għal elvitegravir u tenofovir f'pazjenti pedjatriċi b'età ta' 12 sa <18-il sena li rċevew Stribild f'GS-US-236-0112 żdiedu bi 30% u 37% rispettivament, meta mqabbla ma' kontrolli storiċi fl-adulti. L-esponimenti għal tenofovir kienu fil-medda ta' dawk osservati f'korsijiet b'inibitur ta' protease msaħħaħ li kien fihom tenofovir disoproxil. L-esponimenti għal cobicistat u emtricitabine f'pazjenti pedjatriċi b'età ta' 12 sa <18-il sena kienu simili għall-esponimenti miksuba fl-adulti. Il-farmakokinetika ta' elvitegravir jew cobicistat f'individwi pedjatriċi b'età ta' <12-il sena ma ġewx stabbiliti b'mod sħiħ.

Indeboliment renali

Studju dwar il-farmakokinetika ta' elvitegravir imsaħħaħ b'cobicistat twettaq f'individwi li ma kinux infettati bl-HIV-1 b'indeboliment renali sever (tneħħija tal-kreatinina taħt 30 mL/min). L-ebda differenzi klinikament rilevanti fil-farmakokinetika ta' elvitegravir jew cobicistat ma ġew osservati bejn individwi b'indeboliment renali sever u individwi b'saħħithom. L-ebda aġġustament fid-doża ta' elvitegravir jew cobicistat mhu meħtieġ għal pazjenti b'indeboliment renali. Il-farmakokinetika ta' emtricitabine u tenofovir tinbidel f'individwi b'indeboliment renali. F'individwi bi tneħħija tal-kreatinina taħt 50 mL/min jew b'mard tal-kliewi fl-aħħar stadju li jeħtieġ dijalisi, is- C_{max} , u l-AUC ta' emtricitabine u tenofovir żdiedu (ara sezzjoni 4.4).

Indeboliment epatiku

Kemm elvitegravir kif ukoll cobicistat jiġu metabolizzati u eliminati prinċipalment mill-fwied. Studju dwar il-farmakokinetika ta' elvitegravir imsaħħaħ b'cobicistat twettaq f'individwi li ma kinux infettati b'HIV-1 b'indeboliment epatiku moderat. L-ebda differenzi klinikament rilevanti fil-farmakokinetika ta' elvitegravir jew cobicistat ma ġew osservati bejn individwi b'indeboliment moderat u individwi b'saħħithom. L-ebda aġġustament fid-doża ta' elvitegravir jew cobicistat mhu meħtieġ għal pazjenti b'indeboliment epatiku ħafif sa moderat. L-effett ta' indeboliment epatiku sever fuq il-farmakokinetika ta' elvitegravir jew cobicistat ma ġiex studjat. Il-farmakokinetiċi ta' emtricitabine ma ġewx studjati f'pazjenti b'indeboliment epatiku; madankollu, emtricitabine ma jiġix metabolizzata b'mod sinifikanti mill-enzimi tal-fwied, u għalhekk l-impatt ta' indeboliment epatiku għandu jkun limitat. Tibdil klinikament rilevanti fil-farmakokinetika ta' tenofovir f'pazjenti b'indeboliment epatiku ma ġewx osservati. Għalhekk, l-ebda aġġustament fid-doża ta' tenofovir disoproxil m'hu meħtieġ f'pazjenti b'indeboliment epatiku.

Infezzjoni bil-virus tal-epatite B u/jew epatite Ċ ukoll

Il-farmakokinetika ta' emtricitabine u tenofovir disoproxil ma ġewx evalwati b'mod sħiħ f'pazjenti infettati wkoll b'virus tal-epatite B u/jew Ċ. *Data* limitata minn analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni (n = 24) indikat li infezzjoni bil-virus tal-epatite B u/jew Ċ ma kellha l-ebda effett klinikament rilevanti fuq l-espożizzjoni ta' elvitegravir imsahħa.

Tqala u wara t-twelid

Ir-riżultati rrappurtati minn studju prospettiv (IMPAACT P1026s) urew li t-trattament b'cobicistat u elvitegravir li jkun fih korsijiet matul it-tqala jirriżulta f'esponimenti aktar baxxi għal cobicistat u elvitegravir (Tabella 5).

Tabella 5: Bidliet fil-parametri tal-farmakokinetika mill-istudju IMPAACT P1026s għal cobicistat u elvitegravir f'nisa li jirċievu korsijiet li jkun fihom cobicistat u elvitegravir matul it-tieni u t-tielet trimestru ta' tqala meta mqabbla ma' *data* ta' wara t-twelid akkoppjata.

Paragun ma' <i>data</i> ta' wara t-twelid akkoppjata, n	Bidla % medja fil-parametri tal-farmakokinetika ta' elvitegravir ^a			Bidla % medja fil-parametri tal-farmakokinetika ta' cobicistat ^a		
	AUC ₂₄	C _{max}	C ₂₄	AUC ₂₄	C _{max}	C ₂₄
2T/PP, n = 14	↓ 24% ^b	↓ 8%	↓ 81% ^b	↓ 44% ^b	↓ 28% ^b	↓ 60% ^b
3T/PP, n = 24	↓ 44% ^b	↓ 28% ^b	↓ 89% ^b	↓ 59% ^b	↓ 38% ^b	↓ 76% ^b

2T = it-tieni trimestru; 3T = it-tielet trimestru; PP = wara t-twelid

a paraguni akkoppjati

b P<0.10 imqabbla ma' wara t-twelid

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Elvitegravir kien negattiv f'test *in vitro* għal mutageniċità batterjali (it-test ta' Ames) u negattiv f'assaggi *in vivo* tal-mikronukleu tal-firien f'dożi sa 2,000 mg/kg. F'test *in vitro* dwar aberrazzjonijiet kromosomali, elvitegravir kien negattiv b'attivazzjoni metabolika; madankollu, ġie osservat rispons ekwivoku mingħajr attivazzjoni.

Cobicistat ma kienx mutageniku jew klastogeniku f'assaggi ta' ġenotossiċità konvenzjonali. Studji *ex vivo* fil-fniek u studji *in vivo* fil-klieb jissuggerixxu li cobicistat għandu potenzjal baxx għat-titwil tal-QT, u jista' jtaqwal bi ftit l-intervall tal-PR u jnaqqas il-funzjoni ventrikulari fuq in-naha tax-xellug f'koncentrazzjonijiet li kienu mill-inqas 11-il darba oghla mill-esponiment fil-bniedem fid-doża rakkomandata ta' kuljum ta' 150 mg. Fi studju kliniku dwar il-bniedem li sar fuq 35 individwu b'saħħtu, ekokardjogrammi li twettqu fil-linja bażi u wara li l-individwi rċievu 150 mg ta' cobicistat darba kuljum għal mill-inqas 15-il jum, ma indikaw l-ebda tibdil klinikament sinifikanti fil-funzjoni ventrikulari fuq in-naha tax-xellug.

Studji dwar tossiċità riproduttiva fil-firien u fil-fniek b'cobicistat ma wrew l-ebda effetti fuq it-tgħammir, il-fertilità, it-tqala jew fuq il-parametri tal-fetu. Madankollu żieda fit-telf ta' wara l-impjantazzjoni u tnaqqis fil-piżijiet fetali ġew osservati fil-firien, assoċjati ma' tnaqqis sinifikanti fil-piżijiet tal-ġisem tal-omm f'doża ta' 125 mg/kg/kuljum.

Studji fit-tul dwar il-karċinogeneċità orali b'elvitegravir u cobicistat ma wrew l-ebda potenzjal karċinogeniku fil-grieden u fil-firien.

Tagħrif mhux kliniku dwar emtricitabine ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn dożi ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni, riskju ta' kanċer, u effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Tagħrif mhux kliniku dwar tenofovir disoproxil, ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku fuq il-ġeni, riskju ta' kanċer, u effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin. Ir-riżultati ta' studji dwar effett tossiku minn dożi ripetuti fil-firien, klieb u xadini f'livelli ta' esponiment li kienu akbar minn jew daqs daww kliniċi

u jista' jkollhom rilevanza għall-użu kliniku kienu jinkludu tibdil fil-kliewi u fl-għadam u tnaqqis fil-konċentrazzjoni ta' phosphate fis-serum. It-tossiċità fl-għadam kienet iddijanostikata bħala osteomalaċja (fix-xadini) u tnaqqis fid-densità minerali tal-għadam (fil-firien u l-klieb). Studji dwar it-tossiċità fis-sistema riproduttiva fil-firien u l-fniek ma wrew l-ebda effetti fuq it-tgħammir, fertilità, tqala jew fuq xi parametru tal-fetu. Madankollu, tenofovir disoproxil naqqas l-indiċi tal-vijabilità u l-piż tal-frieh fi studju dwar it-tossiċità li sar qabel u wara t-twelid f' dozi li kienu tossiċi għall-omm.

Is-sustanzi attivi elvitegravir, cobicistat u tenofovir disoproxil huma persistenti fl-ambjent.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Il-qalba tal-pillola

Croscarmellose sodium (E468)
Hydroxypropyl cellulose (E463)
Lactose (bħala monohydrate)
Magnesium stearate (E572)
Microcrystalline cellulose (E460)
Silicon dioxide (E551)
Sodium lauryl sulfate

Kisja b'rita

Indigo carmine aluminium lake (E132)
Macrogol 3350 (E1521)
Polyvinyl alcohol (parzjalment idrolizzat) (E1203)
Talc (E553b)
Titanium dioxide (E171)
Yellow iron oxide (E172)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità. Żomm il-flixxun magħluq sewwa.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm go fih

Flixxun ta' densità għolja tal-polyethylene (HDPE) b'għatu li ma jinfethax mit-tfal tal-polypropylene li fih 30 pillola miksija b'rita u gel dessikant tas-silika.

Id-daqsijiet tal-pakketti li għejjin huma disponibbli: kartun ta' barra li fihom flixxun wieħed ta' 30 pillola miksija b'rita u kartun ta' barra li fihom 90 (3 fliexken ta' 30) pillola miksija b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fuq is-saq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
L-Irlanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 24 ta' Mejju 2013
Data tal-aħħar tiġdid: 19 ta' April 2018

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

{XX/SSSS}

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Agenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNESS II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD
TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott.

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

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minħabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minħabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U L-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

IL-KITBA TA' FUQ IL-KAXXA U T-TIKKETTA TAL-FLIXKUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Stribild 150 mg/150 mg/200 mg/245 mg pilloli miksija b'rita
elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 150 mg ta' elvitegravir, 150 mg ta' cobicistat, 200 mg ta' emtricitabine u 245 mg ta' tenofovir disoproxil (ekwivalenti għal 300 mg ta' tenofovir disoproxil fumarate jew 136 mg ta' tenofovir).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose ara l-fuljett ta' taghrif għal iktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 pillola miksija b'rita.

30 pillola.

90 (3 fliexken ta' 30) pillola miksija b'rita.

90 (3 fliexken ta' 30) pillola.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità. Żomm il-flixkun magħluq sewwa.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/13/830/001 30 pillola miksija b'rita
EU/1/13/830/002 90 (3 flieken ta' 30) pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Stribild [Pakkett ta' barra biss]

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż. [Pakkett ta' barra biss]

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC {numru}
SN {numru}
NN {numru}
[Pakkett ta' barra biss]

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Stribild 150 mg/150 mg/200 mg/245 mg pilloli miksija b'rita elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Stribild u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Stribild
3. Kif għandek tiehu Stribild
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Stribild
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Stribild u għalxiex jintuża

Stribild fih erba' sustanzi attivi:

- **elvitegravir**, medicina antiretrovirali magħrufa bħala impeditur ta' integrase
- **cobicistat**, medicina li ssahħa (*enhancer farmakinetiku*) l-effetti ta' elvitegravir
- **emtricitabine**, medicina antiretrovirali magħrufa bħala impeditur tan-nucleoside reverse transcriptase (NRTI – nucleoside reverse transcriptase inhibitor)
- **tenofovir disoproxil**, medicina antiretrovirali magħrufa bħala impeditur tan-nucleotide reverse transcriptase (NtRTI – nucleotide reverse transcriptase inhibitor)

Stribild hu kors ta' pillola waħda għat-trattament għal virus ta' l-immunodeficijenza umana (HIV) fl-adulti.

Stribild jintuża wkoll biex jittratta adolexxenti infettati bl-HIV-1 b'età ta' 12 sa inqas minn 18-il sena li jiżnu mill-inqas 35 kg, u li kienu diġà ġew ittrattati b'medicini oħra kontra l-HIV li kkawżaw effetti sekondarji.

Stribild inaqqas l-ammont ta' HIV fil-ġisem tiegħek. Dan ser itejjeb is-sistema immuni tiegħek u jnaqqas ir-riskju li tiżviluppa mard assoċjat mal-infezzjoni bl-HIV.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Stribild

Tihux Stribild

- **Jekk inti allergiku għal elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, tenofovir, tenofovir disoproxil**, jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6 ta' dan il-fuljett).
- Jekk tkun waqqaft it-trattament bi kwalunkwe medicina li fiha **tenofovir disoproxil** fuq parir tat-tabib tiegħek wara problemi fil-funzjoni tal-kliwi tiegħek.
- **Jekk qed tiehu xi waħda minn dawn il-medicini:**
 - **alfuzosin** (jintuża għal trattament ta' glandola mkabbra tal-prostata)

- **amiodarone, quinidine** (jintużaw biex jikkoreġu taħbit irregolari tal-qalb)
- **dabigatran** (jintuża għall-prevenzjoni u t-trattament ta' emboli tad-demm)
- **carbamazepine, phenobarbital, phenytoin** (jintużaw għal prevenzjoni ta' aċċessjonijiet)
- **rifampicin** (jintuża għal prevenzjoni u għal trattament ta' tuberkulosi u infezzjonijiet oħrajn)
- **dihydroergotamine, ergotamine, ergometrine** (jintużaw għal trattament ta' uġiġħ ta' emigranja fir-ras)
- **cisapride** (jintuża biex ittaffi ċerti problemi fl-istonku)
- **St. John's wort** (*Hypericum perforatum*, rimedju li ġej mill-ħxejjex li jintuża għad-dipressjoni u l-ansjetà), jew prodotti li jinkluduh.
- **lovastatin, simvastatin** (jintużaw biex ibaxxu l-kolesterol fid-demm)
- **pimozide, lurasidone** (jintużaw għal trattament ta' ħsibijiet jew sensazzjonijiet mhux normali)
- **sildenafil** (jintuża għal trattament ta' pressjoni għolja arterjali pulmonari – marda tal-pulmun li tagħmilha diffiċli biex tiehu n-nifs)
- **midazolam** li jingħata mill-ħalq, **triazolam** (jintużaw biex jgħinuk torqod u/jew biex itaffu l-ansjetà)

→ Jekk xi waħda minn dawn tapplika għalik, m'għandekx tiehu Stribild u għandek tghid lit-tabib tiegħek immedjament.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Għandek tibqa' taħt it-trattament tat-tabib tiegħek waqt li tkun qed tiehu Stribild.

Din il-mediċina ma tfejjaqx l-infezzjoni ta' HIV. Waqt li tkun qed tiehu Stribild inti xorta waħda tista' tiżviluppa infezzjonijiet jew mard ieħor marbut mal-infezzjoni tal-HIV.

Għid lit-tabib tiegħek qabel tiehu Stribild:

- **Jekk għandek mard fil-kliewi**, jew jekk kellek problemi fil-kliewi, jew jekk it-testijiet urew li hemm problemi fil-kliewi tiegħek. It-tabib tiegħek se jikkunsidra bir-reqqa jekk għandux jagħtik Stribild.

Stribild jista' jaffettwa l-kliewi tiegħek. Qabel tibda t-trattament, it-tabib tiegħek se jordna testijiet tad-demm biex jevalwa l-funzjoni tal-kliewi tiegħek. It-tabib tiegħek se jordna wkoll testijiet tad-demm matul it-trattament biex jimmonitorja l-kliewi tiegħek.

Stribild normalment ma jittexid ma' mediċini oħra li jistgħu jagħmlu ħsara lill-kliewi tiegħek (ara Mediċini oħra u Stribild). Jekk dan ma jkunx jista' jiġi evitat, it-tabib tiegħek ser jimmonitorja l-funzjoni tal-kliewi tiegħek b'mod iktar frekwenti.

- **Jekk inti tbat i minn osteoporozzi**, għandek passat mediku ta' ksur tal-għadam jew għandek problemi fl-għadam tiegħek.

Problemi fl-għadam (jidhru bħala wġiġħ persistenti jew li qed jiggrava fl-għadam u li kultant jirriżultaw fi ksur) jistgħu jseħħu wkoll minhabba ħsara liċ-ċelluli tat-tubi ż-żgħar tal-kliewi (ara sezzjoni 4, *Effetti sekonardji possibbli*). Għid lit-tabib tiegħek jekk ikollok uġiġħ fl-għadam jew ksur.

Tenofovir disoproxil jista' jikkawża wkoll telf tal-massa tal-għadam.

B'mod globali, l-effetti ta' tenofovir disoproxil fuq is-saħħa tal-għadam fit-tul u r-riskju ta' ksur fil-futur f'pazjenti adulti u pedjatriċi huma incerti.

- **Jekk għandek problemi fil-fwied jew kellek passat mediku ta' mard tal-fwied, li jinkludi l-epatite.** Pazjenti b'mard fil-fwied li jinkludu epatite kronika B jew Ċ, li huma ttrattati bl-antitretrovirali, għandhom riskju ogħla ta' kumplikazzjonijiet serji tal-fwied li potenzjalment jistgħu ikunu fatali. Jekk għandek infezzjoni tal-epatite B, it-tabib tiegħek ser jikkunsidra b'attenzjoni l-aħjar kors ta' trattament għalik.

Jekk għandek infezzjoni tal-epatite B il-problemi tal-fwied jistgħu jaggravaw wara li tieqaf tiegħu Stribild. Hu importanti li ma tiqafx tiegħu Stribild mingħajr ma tkellem lit-tabib tiegħek: ara sezzjoni 3, Tiqafx tiegħu Stribild.

- **Jekk għandek iktar minn 65 sena.** Stribild ma ġiex studjat f'pazjenti li għandhom iktar minn 65 sena. Jekk għandek iktar minn 65 sena u tingħata riċetta għal Stribild, it-tabib tiegħek ser jimmonitorja b'attenzjoni.

→ **Jekk xi waħda minn dawn tapplika għalik, kellem lit-tabib tiegħek qabel ma tiegħu Stribild.**

Waqt li tkun qed tiegħu Stribild

Ġaladarba tibda tiegħu Stribild, oqgħod attent għal:

- kwalunkwe **sinjal ta' infjammazzjoni jew infezzjoni**
- **problemi fl-għadam**

→ **Jekk tinnota xi wiehed minn dawn is-sintomi, għid lit-tabib tiegħek immedatjament.**

Tfal u adolexxenti

Tagħtix din il-medicina lil tfal taħt it-12-il sena. L-użu ta' Stribild fit-tfal taħt it-12-il sena u li jiżnu inqas minn 35 kg ma ġiex studjat.

Medicini ohra u Stribild

Hemm xi medicini li qatt m'għandhom jittiehdu ma' Stribild.

Dawn huma msemija hawn fuq taħt it-titlu "Tihux Stribild - Jekk qed tiegħu xi waħda minn dawn il-medicini".

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qieghed tiegħu jew hadt dan l-aħhar xi medicina ohra. Stribild jista' jinteragixxi ma' medicini ohrajn. B'riżultat ta' dan, l-ammonti ta' Stribild jew ta' medicini ohrajn fid-demmi tiegħek jistgħu jiġu affettwati. Dan jista' jwaqqaf il-medicini tiegħek milli jaħdmu kif suppost, jew jista' jaggrava kwalunkwe effetti sekondarji. F'xi każijiet, it-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn li jaġġusta d-doża tiegħek jew jiċċekkja l-livelli tad-demmi tiegħek.

B'mod speċjali, hu importanti li tkellem lit-tabib tiegħek jekk qed tiegħu xi waħda minn dawn li ġejjin:

- **kwalunkwe medicini ohrajn li fihom:**
 - **tenofovir disoproxil**
 - **tenofovir alafenamide**
 - **lamivudine**
 - **adefovir dipivoxil**
- **medicini li jistgħu jagħmlu ħsara lill-kliewi tiegħek, eżempji jinkludu:**
 - aminoglycosides (bħal streptomycin, neomycin u gentamicin), vancomycin (għal infezzjonijiet batterjali)
 - foscarnet, ganciclovir, cidofovir (għal infezzjonijiet virali)
 - amphotericin B, pentamidine (għall-infezzjonijiet fungali)
 - interleukin-2, imsejjaħ ukoll aldesleukin (għat-trattament tal-kanċer)

- mediċini anti-infjammatorji mhux sterojdi (NSAIDs, għas-serħan mill-uġiġh fl-għadam jew fil-muskoli)

Hu importanti wkoll li tghid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu xi wahda minn dawn it-tipi ta' mediċini li ġejjin:

- **antifungali**, li jintużaw għal trattament ta' infezzjonijiet fungali, bħal:
 - ketoconazole, itraconazole, voriconazole, fluconazole u posaconazole
- **antivirali**, li jintużaw għal trattament ta' epatite Ċ:
 - ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir u sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir
- **antibijotiċi**, li jintużaw għal trattament ta' infezzjonijiet batteriċi li jinkludu t-tuberkulozi, li fihom:
 - rifabutin, clarithromycin jew telithromycin
- **antidipressanti**, li jintużaw għal trattament tad-dipressjoni:
 - mediċini li fihom trazodone jew escitalopram
- **sedattivi u mediċini ipnotiċi**, li jintużaw għal trattament tal-ansjetà:
 - buspirone, clorazepate, diazepam, estazolam, flurazepam u zolpidem
- **immunosoppressanti**, li jintużaw biex jikkontrollaw ir-rispons immuni ta' ġismek wara trapjant, bħal:
 - ciclosporin, sirolimus u tacrolimus
- **kortikosteroidi** inklużi:
 - betamethasone, budesonide, fluticasone, mometasone, prednisone, triamcinolone.

Dawn il-mediċini jintużaw biex jittrattaw allergiji, aźma, mard ta' infjammazzjoni tal-imsaren, kundizzjonijiet infjammatorji tal-gilda, tal-għajnejn, ġogi u muskoli u kundizzjonijiet infjammatorji oħrajn. Dawn il-mediċini ġeneralment jittiehdu mill-halq, man-nifs, jiġu injettati jew applikati fuq il-gilda jew l-għajn. Jekk ma jkunux jistgħu jintużaw alternattivi, l-użu tiegħu għandu jsehh biss wara evalwazzjoni medika u taħt monitoraġġ mill-qrib mit-tabib tiegħek għal effetti sekondarji tal-kortikosteroidi.
- **mediċini li jintużaw għal trattament tad-dijabete:**
 - metformin
- **pillola tal-kontraċezzjoni**, li tintuża għall-prevenzjoni tat-tqala
- **mediċini għal trattament ta' disfunzjoni erettili**, li jintużaw għat-trattament ta' impotenza, bħal:
 - sildenafil, tadalafil u vardenafil
- **mediċini tal-qalb**, bħal:
 - digoxin, disopyramide, flecainide, lidocaine, mexiletine, propafenone, metoprolol, timolol, amlodipine, diltiazem, felodipine, nicardipine, nifedipine u verapamil
- **mediċini li jintużaw għal trattament ta' pressjoni għolja arterjali pulmonari:**
 - bosentan
- **mediċini kontra t-tagħqid tad-demmi**, li jintużaw għall-prevenzjoni u t-trattament ta' emboli tad-demmi, bħal:
 - warfarin, edoxaban, apixaban u rivaroxaban
- **bronkodilaturi**, li jintużaw għal trattament tal-aźma u problemi oħra relatati mal-pulmun:
 - salmeterol
- **mediċini li jibaxxu l-kolesteroli**, bħal:
 - rosuvastatin, atorvastatin, pravastatin, fluvastatin u pitavastatin
- **mediċini li jintużaw għal trattament tal-gotta:**
 - colchicine
- **sustanzi kontra l-plejtlits**, li jintużaw biex inaqqsu r-riskju ta' emboli tad-demmi bħal:
 - clopidogrel
- **mediċini jew supplimenti orali li jkun fihom minerali (bħal magnesium, aluminium, calcium, iron, zinc)**, bħal:
 - supplimenti ta' minerali, vitamini (inklużi multivitamini), antaċidi u porog

→ Jekk qed tiehu mediċini, supplimenti orali, antiċidi jew porog li fihom minerali (bħal magnesium, aluminium, calcium, iron, zinc), huwa mill-inqas 4 sigħat qabel jew mill-inqas 4 sigħat wara Stribild.

→ **Ghid lit-tabib tieghek jekk qed tiehu dawn, jew xi medicina ohra.** Twaqqafx it-trattament tieghek minghajr ma tikkuntattja lit-tabib tieghek.

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredda', tahseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tieghek qabel tiehu din il-medicina.

- **Ghid lit-tabib tieghek immedjatament jekk tohroġ tqila, tahseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija.** Nisa tqal m'ghandhomx jiehu Stribild. L-ammont ta' din il-medicina fid-demmi tieghek jista' jonqos matul it-tqala li jista' jwaqqafha milli tahdem sew.
- **Uża kontraċezzjoni effettiva** waqt li tkun qed tiehu Stribild.
- **M'ghandekx tredda' matul it-trattament bi Stribild.** Dan ghaliex xi whud mis-sustanzi attivi f'din il-medicina jghaddu għalib tas-sider uman.
- It-treddigh mhuwiex rakkomandat f'nisa li qed jghixu bl-HIV ghax l-infezzjoni tal-HIV tista' tghaddi għat-tarbija mill-halib tas-sider.
- Jekk qed tredda', jew qed tahseb biex tredda', għandek **tiddiskuti dan mat-tabib tieghek minnufih.**

Sewqan u thaddim ta' magni

Stribild jista' jikkawża sturdament, gheja jew insomnja. Jekk tkun affettwat/a meta tiehu Stribild, m'ghandekx issuq jew tagħmel użu minn għodda jew thaddem magni.

Stribild fih lactose

Jekk it-tabib qallek li għandek intolleranza għal ċerti tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tieghek qabel tiehu din il-medicina.

Stribild fih sodium

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

3. Kif għandek tiehu Stribild

Dejjem għandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib tieghek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tieghek jekk ikollok xi dubju.

Doża rakkomandata għall-adulti u l-adolezzjenti b'età ta' 12 sa inqas minn 18-il sena li jiżnu mill-inqas 35 kg:

- **Pillola wahda kuljum mill-halq, mal-ikel.** Tomghodx, tghaffiġx u taqsamx il-pillola.

Dejjem hu d-doża rakkomandata mit-tabib tieghek. Dan biex taċċerta ruhek li l-medicina tkun effettiva b'mod shih, u biex tnaqqas ir-riskju li tiżviluppa rezistenza għat-trattament. Tibdilx id-doża jekk ma jghidlekx it-tabib tieghek biex tagħmel hekk.

Jekk qed tiehu medicini, supplimenti orali, antiċidi jew porog li fihom minerali (bhal magnesium, aluminium, calcium, iron, zinc), ħudhom mill-inqas 4 sigħat qabel jew mill-inqas 4 sigħat wara Stribild.

Jekk tiehu Stribild aktar milli suppost

Jekk aċċidentalment tiehu iktar mid-doża rakkomandata ta' Stribild, tista' tkun f'riskju akbar li jkollok effetti sekondarji b'din il-medicina (ara sezzjoni 4 Effetti sekondarji possibbli).

Ikkuntattja lit-tabib tiegħek jew l-eqreb dipartiment tal-emergenza immedjatament għal parir. Żomm il-flixxkun tal-pilloli miegħek halli tkun tista' faċilment tiddeskrivi dak li tkun ħadt.

Jekk tinsa tiehu Stribild

Huwa importanti li ma tinsa tiehu l-ebda doża ta' Stribild.

Jekk tinsa tiehu doża:

- **u tinnota fi żmien 18-il siegħa** mill-hin li fih normalment tiehu Stribild, trid tiehu l-pillola malajr kemm jista' jkun. Dejjem hu l-pillola mal-ikel. Imbagħad hu d-doża li jkun imissek tiehu bħas-soltu.
- **u tinnota wara 18-il siegħa jew aktar** wara l-hin li fih normalment tiehu Stribild, allura tiħux id-doża li tkun insejt tiehu. Stenna u hu d-doża li jkun jmiss, mal-ikel, fil-hin li s-soltu teħodha.

Jekk tirremetti inqas minn siegħa wara li tkun ħadt Stribild, hu pillola oħra mal-ikel.

Tiqaqx tiehu Stribild

Tiqaqx tiehu Stribild mingħajr ma titkellem mat-tabib tiegħek. Li tieqaf tiehu Stribild jista' jaffettwa serjament ir-rispons tiegħek għal trattament futur. Jekk Stribild jitwaqqaf għal kwalunkwe raġuni, kellem lit-tabib tiegħek qabel ma tibda tiehu l-pilloli Stribild mill-ġdid.

Meta l-provvista tal-pilloli Stribild tiegħek tibda tonqos, ikseb aktar pilloli mingħand it-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Dan hu importanti ħafna għax l-ammont ta' virus jista' jibda jiżdied jekk il-medicina titwaqqaf imqar għal żmien qasir. Imbagħad isir aktar diffiċli biex tittratta l-marda.

Jekk għandek infezzjoni tal-HIV u epatite B, hu partikularment importanti li ma twaqqafx it-trattament tiegħek bi Stribild mingħajr ma tkellem lit-tabib tiegħek qabel. Jista' jkun hemm bżonn li jsirulek testijiet tad-demem għal diversi xhur wara li twaqqaf it-trattament. F'xi pazjenti b'mard avanzat tal-fwied jew ċirrozi, it-twaqqif tat-trattament mhuwiex rakkomandat, għax dan jista' jwassal li l-epatite tiegħek tmur għall-agħar, li jista' jkun ta' periklu għall-ħajja.

→ **Għid lit-tabib tiegħek immedjatament** dwar sintomi godda jew mhux tas-soltu wara li twaqqaf it-trattament, b'mod partikulari dawk is-sintomi li normalment inti tassoċja mal-epatite B (bħal sfurija tal-ġilda tiegħek jew tal-abjad ta' għajnejk, awrina skura "lewn it-te", ippurgar ta' lewn ċar, telf ta' aptit għal diversi granet jew aktar, thossok imdardar jew tirremetti, jew uġiġh fiż-żona tal-istonku).

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Matul it-terapija kontra l-HIV jista' jkun hemm żieda fil-piż u fil-livelli ta' lipidi u glukozju fid-demem. Dan huwa parzjalment marbut mas-saħħa u l-istil ta' ħajja mreġġa' lura, u fil-każ ta' lipidi fid-demem xi kultant minhabba l-medicini kontra l-HIV infushom. It-tabib tiegħek ser jittestja għal dawn il-bidliet.

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd. Meta tkun qed tittratta infezzjoni tal-HIV, mhux dejjem ikun possibbli tgħid jekk xi wħud mill-effetti mhux mixtieqa ikunux ikkawzati minn Stribild jew minn medicini oħrajn li tkun qed tiehu fl-istess hin, jew mill-marda tal-HIV infisha.

Effetti sekundarji serji possibbli: għid lil tabib immedjatament

- **Aċidożi lattika** (ammont żejjed ta' lactic acid fid-demm) hi effett sekundarju rari ta' xi mediċini kontra l-HIV, iżda li potenzjalment jista' jkun ta' periklu għall-ħajja. L-aċidożi lattika sseħħ iżjed ta' spiss fin-nisa – partikularment jekk ikunu nisa b'piż żejjed tal-ġisem u f'nies b'mard tal-fwied. Dawn li ġejjin jistgħu jkunu sinjali ta' aċidożi lattika:
 - nifs qawwi u mgħaġġel
 - għeja jew ngħas
 - thossok imdardar (*nawseja*), tirremetti (*rimettar*)
 - uġiġh fl-istonku

→ Jekk tahseb li jista' jkollok l-aċidożi lattika, għid lit-tabib tiegħek immedjatament.

- **Kwalunkwe sinjali ta' infjammazzjoni jew infezzjoni.** F'xi pazjenti b'infezzjoni avvanzata tal-HIV (AIDS) u bi storja medika ta' infezzjonijiet opportunistiċi (infezzjonijiet li jseħħu f'nies b'sistema immuni dgħajfa), sinjali u sintomi ta' infjammazzjoni minn infezzjonijiet fil-passat jistgħu jseħħu dritt wara li tinbeda t-trattament kontra l-HIV. Hu maħsub li dawn is-sintomi jseħħu minhabba titjib fir-rispons tas-sistema immuni tal-ġisem, li tippermetti lil ġisem biex jiġġieled infezzjonijiet li setgħu kienu preżenti mingħajr l-ebda sintomi ovvj. Flimkien ma' infezzjonijiet opportunistiċi, disturbi awtoimmuni (kundizzjoni li sseħħ meta s-sistema immuni tattakka tessuti tal-ġisem b'saħħtu) jistgħu jseħħu wkoll wara li tibda tiegħu mediċini għat-trattament tal-infezzjoni bl-HIV tiegħek. Disturbi awtoimmuni jistgħu jseħħu hafna xhur wara l-bidu tal-trattament. Jekk tinnota kwalunkwe sintomu ta' infezzjoni jew sintomi oħrajn bħal dgħufija fil-muskoli, dgħufija li tibda fl-idejn u fis-saqajn u li timxi 'l fuq sat-tronk tal-ġisem, palpitazzjonijiet, roġha jew iperattività, jekk jogħġbok informa lit-tabib tiegħek immedjatament biex tfittex it-trattament meħtieġ.

→ Jekk tinnota kwalunkwe sintomi ta' infjammazzjoni jew infezzjoni, għid lit-tabib tiegħek immedjatament.

Effetti sekundarji komuni hafna

(jistgħu jaffettwaw mill-inqas 1 minn kull 10 pazjenti li jkunu ttrattati)

- dijarea
- rimettar
- thossok imdardar (*nawseja*)
- dgħufija
- uġiġh ta' ras, sturdament
- raxx

It-testijiet jistgħu juru wkoll:

- tnaqqis fil-phosphate fid-demm
- zieda fil-livelli ta' creatine kinase fid-demm li tista' tirriżulta f' uġiġh fil-muskoli u dgħufija

Effetti sekundarji komuni

(jistgħu jaffettwaw minn 1 sa 10 minn kull 100 pazjent li jkunu ttrattati)

- nuqqas ta' aptit
- diffikultà biex torqod (*insomnja*), ħolm anormali
- uġiġh, uġiġh fl-istonku
- problemi bid-digestjoni li jwasslu għal skonfort wara l-ikel (*dispepsja*)
- thossok minfuħ
- stitikezza, gass
- raxx (fosthom tikek ħomor jew dabriet xi kultant bl-infafet u nefha tal-ġilda), li jistgħu jkunu reazzjonijiet allergiċi, ħakk, tibdil fil-kulur tal-ġilda li jinkludi l-iskurament fi dbabar tal-ġilda
- reazzjonijiet allergiċi oħrajn
- għeja
- telf tal-massa tal-ġhadam

It-testijiet jistgħu juru wkoll:

- għadd baxx ta' ċelluli tad-demmm bojod (li jista' jagħmlek iktar suxxettibbli għall-infezzjoni)
- zieda ta' zokkor, aċidi tax-xaħam (triglycerides) bilirubina fid-demmm tiegħek
- problemi fil-fwied u fil-frixa
- zieda fil-livelli ta' kreatinina fid-demmm tiegħek

Effetti sekondarji mhux komuni

(jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 pazjent li jkunu ttrattati)

- ħsieb biex jitwettag suwiċidju u tentattiv ta' suwiċidju (f'pazjenti li kellhom dipressjoni jew li kellhom jew problemi ta' saħħa mentali fil-passat), dipressjoni
- uġiġħ fid-dahar ikkawżat minn problemi fil-kliewi, li jinkludu kollass tal-kliewi. It-tabib tiegħek jista' jordna testijiet tad-demmm biex jara jekk il-kliewi tiegħek humiex jaħdmu kif suppost
- ħsara liċ-ċelluli tubulari tal-kliewi
- nefħa tal-wiċċ, xufftejn, ilsien jew griżmejn
- uġiġħ fl-addome (żaqq) ikkawżat minn infjammazzjoni tal-frixa (*pankreatite*)
- kollass tal-muskoli, uġiġħ jew dgħjufija fil-muskoli

It-testijiet jistgħu juru wkoll:

- anemija (għadd baxx ta' ċelluli tad-demmm ħomor)
- tnaqqis fil-livelli ta' potassium fid-demmm
- tibdil fl-awrina tiegħek

Effetti sekondarji rari

(jistgħu jaffettwaw mill-inqas 1 minn kull 1,000 pazjent li jkunu ttrattati)

- aċidożi lattika (ara Effetti sekondarji serji possibbli: għid lil tabib immedjament)
- ġilda jew għajnejn sofor, ħakk, jew uġiġħ fl-addome (żaqq), ikkawżati minn infjammazzjoni tal-fwied (*epatite*)
- fwied li jkun fih ix-xaħam
- infjammazzjoni tal-kliewi (*nefrite*)
- tagħmel ħafna awrina u thossok bil-għatx (*diabete nefrogenika insipidus*)
- irtubija ta' l-għadam (b'uġiġħ fl-għadam u li xi kultant jirriżulta fi ksur)

Il-kollass ta' muskolu, it-trattib tal-għadam (b'uġiġħ tal-għadam u li xi kultant jirriżulta fi ksur), uġiġħ fil-muskoli, dgħjufija muskulari u tnaqqis fil-potassju jew fosfat fid-demmm jistgħu jseħħu minħabba ħsara liċ-ċelluli tubulari tal-kliewi.

→ Jekk xi wiehed mill-effetti sekondarji jsir serju, għid lit-tabib tiegħek.

Effetti sekondarji ohrajn li jistgħu jiġi osservati matul it-trattament kontra l-HIV

Il-frekwenza tal-effetti sekondarji li ġejjin mhijiex magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli).

- **Problemi fl-għadam.** Xi pazjenti li jkunu qed jieħdu mediċini antiretrovirali kombinati bħal Stribild jistgħu jiżviluppaw marda tal-għadam li tissejjaħ *osteonekrosi* (mewt ta' tessut tal-għadam ikkawżata minn telf tal-provvista tad-demmm lill-għadma). Li tiehu dan it-tip ta' mediċina għal żmien twil, li tiehu l-kortikosteroidi, tixrob l-alkoħol, li jkollok sistema immuni dgħajfa ħafna, u li jkollok piż żejjed, jistgħu jkunu xi uħud mill-ħafna fatturi ta' riskju li tiżviluppa din il-marda. Is-sinjali ta' osteonekrosi huma:
 - ebusija fil-gogi
 - uġiġħ fil-gogi (speċjalment tal-ġenbejn, l-irkopptejn u tal-ispallejn)
 - diffikultà biex tiċċaqlaq

Effetti ohra fit-tfal

- It-tfal mogħtija emtricitabine esperjenzaw b'mod komuni ħafna, bidliet fil-kulur tal-ġilda inkluż
 - dbabar li jiskuraw fil-ġilda

- It-tfal esperjenzaw b'mod komuni għadd baxx ta' ċelluli tad-demm homor (anemija)
 - dan jista' jwassal biex it-tifel/tifla jhossuhom għajjenin jew bla nifs

→ Jekk tinnota xi wiehed minn dawn is-sintomi, għid lit-tabib tiegħek.

→ Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effetti sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f'Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Stribild

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-flixxkun u l-kaxxa wara {JIS}. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Żomm fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità. Żomm il-flixxkun magħluq sewwa.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-mizuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Stribild

Is-sustanzi attivi huma elvitegravir, cobicistat, emtricitabine u tenofovir disoproxil. Kull pillola miksija b'rita ta' Stribild fiha 150 mg ta' elvitegravir, 150 mg ta' cobicistat, 200 mg ta' emtricitabine u 245 mg ta' tenofovir disoproxil (ekwivalenti għal 300 mg ta' tenofovir disoproxil fumarate jew 136 mg ta' tenofovir).

Is-sustanzi l-oħra huma

Qalba tal-pillola:

Croscarmellose sodium (E468), hydroxypropyl cellulose (E463), lactose monohydrate, magnesium stearate (E572), microcrystalline cellulose (E460), silicon dioxide (E551), sodium lauryl sulfate.

Kisja tar-rita:

Indigo carmine aluminium lake (E132), macrogol 3350 (E1521), polyvinyl alcohol (parzjalment idrolizzat) (E1203), talc (E553b), titanium dioxide (E171), yellow iron oxide (E172).

Kif jidher Stribild u l-kontenut tal-pakkett

Il-pilloli miksija b'rita ta' Stribild huma hodor, f'forma ta' kapsula, b'"GSI" imnaqqxa fuq naħa waħda u n-numru "1" imdawwar b'kaxxa kwadra fuq in-naħa l-oħra tal-pillola. Stribild jiġi fi fliexken ta' 30 pillola (b'dessikant li jkun fih ġel tas-silica li jrid jinżamm ġol-flixxkun biex jgħin halli jipproteġi l-pilloli tiegħek). Il-ġel dessikant tas-silika jinsab f'qartas jew kontenitur separat u m'għandux jinbela'.

Id-daqsijiet tal-pakketti li ġejjin huma disponibbli: kartun ta' barra li fihom flixkun wieħed ta' 30 pillola miksija b'rita u 90 (3 flieken ta' 30) pillola miksija b'rita. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
L-Irlanda

Manifattur

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

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

Hrvatska

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

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

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'<{XX/SSSS}> <{xahar SSSS}>

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.

ANNESS IV

**KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIČI U RAĠUNIJIET GHALL-VARJAZZJONI GHAT-
TERMINI TAL-AWTORIZZAZZJONI(JIET) GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Konklużjonijiet xjentifiċi

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSUR(s) għal cobicistat / elvitegravir / emtricitabine / tenofovir disoproxil, il-konklużjonijiet xjentifiċi tal-PRAC huma kif ġej:

B'konsiderazzjoni tad-*data* disponibbli dwar tnaqqis fid-densità minerali tal-għadam minn provi kliniċi, mil-letteratura, minn rapporti spontanji, il-PRAC jikkunsidra li relazzjoni kawżali bejn cobicistat / elvitegravir / emtricitabine / tenofovir disoproxil u tnaqqis fid-densità minerali tal-għadam hija mill-inqas possibbiltà raġonevoli. Il-PRAC ikkunsidra wkoll li t-twissija/prekawzjoni attwali fuq Effetti fuq l-għadam għandha tissaħħaħ aktar. Il-PRAC ikkonkluda li l-informazzjoni tal-prodott ta' prodotti li fihom cobicistat / elvitegravir / emtricitabine / tenofovir disoproxil għandha tiġi emendata skont dan.

Wara li reġa' eżamina r-rakkomandazzjoni tal-PRAC, is-CHMP jaqbel mal-konklużjonijiet globali u mar-raġunijiet għar-rakkomandazzjoni tal-PRAC.

Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqeghid fis-suq

Abbażi tal-konklużjonijiet xjentifiċi għal cobicistat / elvitegravir / emtricitabine / tenofovir disoproxil is-CHMP huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodott(i) mediċinali li fih/fihom cobicistat / elvitegravir / emtricitabine / tenofovir disoproxil mhuwiex mibdul sugġett għall-bidliet proposti għall-informazzjoni tal-prodott.

Is-CHMP jirrakkomanda li t-termini għall-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqeghid fis-suq għandhom ikunu varjati.