

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Stribild 150 mg/150 mg/200 mg/245 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 150 mg elwitegrawiru, 150 mg kobicystatu, 200 mg emtrycytabiny oraz 245 mg dizoproksylu tenofowiru (co odpowiada 300 mg fumaranu dizoproksylu tenofowiru lub 136 mg tenofowiru).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda tabletka zawiera 10,4 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki).

Zielona tabletka powlekana w kształcie kapsułki, o wymiarach 20 mm × 10 mm, z wytłoczonym na jednej stronie oznakowaniem „GSI”, zaś na drugiej stronie cyfrą „1” w kwadratowym polu.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Stribild jest wskazany do stosowania w leczeniu zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności typu 1 (HIV-1) u dorosłych w wieku 18 lat i starszych dotychczas nieleczonych przeciwwretrowirusowo lub zakażonych HIV-1 bez znanych mutacji związanych z opornością na którąkolwiek z trzech substancji przeciwwretrowirusowych zawartych w produkcie Stribild (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.1).

Produkt Stribild jest także wskazany do stosowania w leczeniu zakażenia HIV-1 u młodzieży w wieku od 12 do < 18 lat o masie ciała ≥ 35 kg zakażonej HIV-1 bez znanych mutacji związanych z opornością na którąkolwiek z trzech substancji przeciwwretrowirusowych produktu Stribild, u których wystąpiły działania toksyczne uniemożliwiające stosowanie innych schematów niezawierających dizoproksylu tenofowiru (TDF) (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Terapia powinna być rozpoczęta przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu zakażenia HIV.

Dawkowanie

Dorośli i młodzież w wieku 12 lat i starsza, o masie ciała co najmniej 35 kg: Jedna tabletka raz na dobę z pożywieniem.

Jeżeli pacjent pominął dawkę produktu Stribild i minęło mniej niż 18 godzin od zwykłej pory przyjmowania dawki, powinien jak najszybciej przyjąć produkt Stribild z pożywieniem i powrócić do zwykłego schematu dawkowania. Jeżeli pacjent pominął dawkę produktu Stribild i minęło więcej niż 18 godzin, a zbliża się czas przyjęcia następnej dawki, nie powinien przyjmować pominiętej dawki i po prostu powrócić do zwykłego schematu dawkowania.

Jeśli w ciągu 1 godziny od przyjęcia produktu Stribild u pacjenta wystąpiły wymioty, powinien on przyjąć kolejną tabletkę.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Brak jest dostępnych danych, na których można oprzeć zalecenia dawkowania u pacjentów w wieku powyżej 65 lat (patrz punkty 4.4 i 5.1). Należy zachować ostrożność podając produkt Stribild pacjentom w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4).

Dorośli z niewydolnością nerek

Nie należy rozpoczynać leczenia produktem Stribild u pacjentów z klirensiem kreatyniny poniżej 70 ml/min (patrz punkty 4.4 i 5.2). Rozpoczynanie leczenia produktem Stribild u pacjentów z klirensiem kreatyniny poniżej 90 ml/min - patrz punkt 4.4.

Należy przerwać podawanie produktu Stribild, jeśli w czasie leczenia klirens kreatyniny spadnie poniżej 50 ml/min, ponieważ konieczne jest dostosowanie odstępów między dawkami emtrycytabiny i dizoproksylu tenofowiru, czego nie można osiągnąć stosując tabletkę skojarzoną zawierającą ustalone dawki (patrz punkty 4.4 i 5.2). Pacjenci ze zmniejszeniem klirensu kreatyniny poniżej 70 ml/min podczas leczenia produktem Stribild - patrz punkt 4.4.

Dzieci i młodzież z niewydolnością nerek

Nie zaleca się stosowania produktu Stribild u pacjentów w wieku poniżej 18 lat z niewydolnością nerek (patrz punkt 4.4).

Niewydolność wątroby

Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Stribild u pacjentów z lekką (stopień A według klasyfikacji Child-Pugha) lub umiarkowaną (stopień B według klasyfikacji Child-Pugha) niewydolnością wątroby. Produktu Stribild nie badano u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (stopień C według klasyfikacji Child-Pugha). Z tego powodu nie zaleca się stosowania produktu Stribild u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2).

W przypadku przerwania podawania produktu Stribild pacjentom zakażonym równocześnie HIV i wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV) konieczne jest ścisłe monitorowanie tych pacjentów w celu wykrycia objawów zaostrzenia zapalenia wątroby (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Stribild u dzieci w wieku poniżej 12 lat lub o masie ciała < 35 kg (patrz punkt 5.2).

Sposób podawania

Produkt Stribild należy przyjmować doustnie, raz na dobę, z pożywieniem (patrz punkt 5.2). Tabletki powlekanej nie należy żuć ani rozgniatać.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Pacjenci, którzy uprzednio przerwali leczenie dizoproksylem tenofowiru ze względu na nefrotoksyczność, u których doszło lub nie doszło do ustąpienia tego objawu po przerwaniu leczenia.

Przeciwwskazane jest równoczesne podawanie z produktami leczniczymi, których klirens jest wysoce zależny od CYP3A i których zwiększone stężenie w osoczu wiąże się z ciężkimi i (lub) zagrażającymi życiu działaniami niepożądanymi. Dlatego nie należy podawać produktu Stribild równocześnie z produktami leczniczymi, do których między innymi należą (patrz punkt 4.5):

- antagoniści receptora adrenergicznego alfa 1: alfuzosyna
- leki przeciwwarystyczne: amiodaron, chinidyna
- pochodne sporyszu: dihydroergotamina, ergometryna, ergotamina
- leki pobudzające perystaltykę przewodu pokarmowego: cyzapryd
- inhibitory reduktazy HMG-CoA: lowastatyna, symwastatyna
- neuroleptyki/leki przeciwpsychotyczne: pimozyd, lurazydona
- inhibitory PDE-5: sildenafil w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego
- leki uspokajające/nasenne: midazolam podawany doustnie, triazolam

Przeciwwskazane jest równoczesne podawanie z produktami leczniczymi, które są silnymi induktorami CYP3A z powodu możliwości utraty odpowiedzi wirusologicznej i możliwej oporności na produkt Stribild. Dlatego nie należy podawać produktu Stribild równocześnie z produktami leczniczymi, do których między innymi należą (patrz punkt 4.5):

- leki przeciwdrgawkowe: karbamazepina, fenobarbital, fenytoina
- leki przeciwpłatkowe: ryfampicyna
- produkty ziołowe: dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*)

Przeciwwskazane jest równoczesne podawanie z eteksylanem dabigatranu, substratem glikoproteiny P (P-gp) (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wpływ na nerki i kości u dorosłych

Wpływ na nerki

Emtrycytabina i tenofowir są głównie eliminowane przez nerki drogą przesączania kłębuszkowego i poprzez czynne wydzielanie kanalikowe. Podczas stosowania dizoproksylu tenofowiru obserwowano niewydolność nerek, zaburzenie czynności nerek, zwiększenie stężenia kreatyniny, hipofosfatemie i zaburzenia czynności kanalik bliższego nerki (w tym zespół Fanconiego) (patrz punkt 4.8).

Obecnie brak jest wystarczających danych do ustalenia, czy równoczesne podawanie dizoproksylu tenofowiru i kobicystatu jest związane z większym ryzykiem działań niepożądanych dotyczących nerek w porównaniu do schematów leczenia obejmujących dizoproksyl tenofowiru bez kobicystatu.

Pacjenci, którzy uprzednio przerwali leczenie dizoproksylem tenofowiru ze względu na nefrotoksyczność, u których doszło lub nie doszło do ustąpienia tego objawu po przerwaniu leczenia, nie powinni być leczeni produktem Stribild (patrz punkt 4.3).

Monitorowanie czynności nerek

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Stribild

U wszystkich pacjentów należy obliczyć klirens kreatyniny oraz oznaczyć stężenie glukozy i białka w moczu. Nie należy rozpoczynać leczenia produktem Stribild u pacjentów z klirens kreatyniny < 70 ml/min. Zaleca się, aby nie rozpoczynać leczenia produktem Stribild u pacjentów z klirens kreatyniny < 90 ml/min, chyba że po dokonaniu przeglądu dostępnych opcji leczenia uzna się, że leczenie produktem Stribild jest preferowaną terapią w przypadku tego pacjenta.

W trakcie leczenia produktem Stribild

W trakcie leczenia produktem Stribild należy monitorować klirens kreatyniny, stężenie fosforanów w surowicy, stężenie glukozy i białka w moczu co cztery tygodnie podczas pierwszego roku, a następnie co trzy miesiące. U pacjentów z ryzykiem niewydolności nerek, konieczne jest częstsze monitorowanie czynności nerek.

Kobicystat hamuje wydzielanie kanalikowe kreatyniny i może powodować niewielkie zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy i niewielkie zmniejszenie klirens kreatyniny (patrz punkt 4.8).

U pacjentów, u których zostało potwierdzone zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy o więcej niż 26,5 $\mu\text{mol/l}$ (0,3 mg/dl) w porównaniu do wartości początkowych, należy ściśle monitorować czynność nerek.

Patrz także punkt Równoczesne podawanie innych produktów leczniczych poniżej.

Postępowanie w przypadku zaburzeń czynności nerek

Jeżeli stężenie fosforanów w surowicy wynosi $< 0,48 \text{ mmol/l}$ (1,5 mg/dl) lub gdy klirens kreatyniny obniżył się do $< 70 \text{ ml/min}$, należy w ciągu jednego tygodnia powtórnie ocenić czynność nerek, w tym oznaczyć stężenie glukozy i potasu we krwi oraz stężenie glukozy w moczu (patrz punkt 4.8). Zaleca się przerwanie leczenia produktem Stribild u pacjentów ze zmniejszeniem klirensu kreatyniny do $< 70 \text{ ml/min}$ w trakcie leczenia, chyba że uzna się, że potencjalne korzyści z zastosowania takiego skojarzenia substancji przeciwretrowirusowych w przypadku tego pacjenta przeważają nad możliwym ryzykiem związanym z kontynuowaniem leczenia. Przerwanie leczenia produktem Stribild należy również rozważyć w przypadku postępującego pogarszania się czynności nerek, jeśli nie zidentyfikowano żadnej innej przyczyny.

Należy przerwać leczenie produktem Stribild, jeśli u pacjenta nastąpiło zmniejszenie potwierdzonego klirensu kreatyniny do $< 50 \text{ ml/min}$ (ponieważ nie można osiągnąć koniecznego dostosowania odstępów pomiędzy dawkami stosując tabletkę skojarzoną zawierającą ustalone dawki) lub jeśli stężenie fosforanów w surowicy zmniejszyło się do $< 0,32 \text{ mmol/l}$ (1,0 mg/dl) (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Wpływ na kości

Zmiany w obrębie kości, takie jak osteomalacja, które mogą objawiać się jako utrzymujący się lub pogarszający się ból kości oraz które niekiedy mogą przyczyniać się do złamań, mogą być związane z zaburzeniami czynności kanalikula bliższego nerki wywołanymi przez dizoprosyl tenofowiru (patrz punkt 4.8).

W badaniu III fazy GS-US-236-0103 wartość BMD oceniano w nielosowej podgrupie 120 pacjentów (grupa leczona produktem Stribild $n = 54$; grupa leczona atazanawirem wzmocnionym rytonawirem (ATV/r) oraz emtrycytabiną (FTC)/ dizoprosylem tenofowiru $n = 66$). Średnie zmniejszenie procentowe BMD od początku badania do 144. tygodnia w grupie leczonej produktem Stribild było porównywalne z wartością uzyskaną w grupie leczonej ATV/r+FTC/dizoprosylem tenofowiru w kręgosłupie lędźwiowym (odpowiednio -1,43% wobec -3,68%) i w biodrze (odpowiednio -2,83% wobec -3,77%). W badaniach III fazy GS-US-236-0102 i GS-US-236-0103 złamania kości wystąpiły u 27 pacjentów (3,9%) w grupie leczonej produktem Stribild, u 8 pacjentów (2,3%) w grupie leczonej EFV/FTC/ dizoprosylem tenofowiru i u 19 pacjentów (5,4%) w grupie leczonej ATV/r+FTC/dizoprosylem tenofowiru.

W badaniach klinicznych dizoprosylu tenofowiru z randomizacją i grupą kontrolną, trwających do 144 tygodni, z udziałem pacjentów zakażonych HIV lub HBV, zaobserwowano zmniejszenie gęstości mineralnej kości (ang. *bone mineral density*, BMD). Te zmniejszenia BMD zasadniczo ulegały poprawie po zakończeniu leczenia.

W innych badaniach (prospektywnych i przekrojowych) największe zmniejszenia BMD obserwowano u pacjentów leczonych dizoprosylem tenofowiru stanowiącym element schematu zawierającego wzmocniony inhibitor proteazy. Ogólnie, w kontekście zmian w obrębie kości związanych ze stosowaniem dizoprosylu tenofowiru oraz ograniczonych danych długoterminowych dotyczących wpływu dizoprosylu tenofowiru na zdrowie kości oraz ryzyko wystąpienia złamania, alternatywne schematy leczenia należy rozważyć u pacjentów z osteoporozą lub ze złamaniami kości w wywiadzie.

W przypadku podejrzenia lub stwierdzenia występowania zmian w obrębie kości należy przeprowadzić odpowiednią konsultację.

Wpływ na nerki i kości u dzieci i młodzieży

Nie ma pewności co do długookresowego toksycznego wpływu dizoproksylu tenofowiru na kości i nerki. Ponadto, nie można całkowicie potwierdzić odwracalności toksycznego działania na nerki. Dlatego zaleca się podejście wielodyscyplinarne, aby w odpowiedni sposób rozważyć, w każdym przypadku indywidualnie, stosunek korzyści do ryzyka leczenia, podjąć decyzję o odpowiednim monitorowaniu podczas leczenia (w tym decyzję o zaprzestaniu leczenia) oraz rozważyć potrzebę suplementacji.

Wpływ na nerki

W badaniu klinicznym z dizoproksylem tenofowiru (GS-US-104-0352) u dzieci w wieku od 2 do < 12 lat zakażonych HIV-1 obserwowano działania niepożądane dotyczące nerek obejmujące zaburzenia czynności kanalikula bliższego nerki (patrz punkty 4.8 i 5.1).

Monitorowanie czynności nerek

Czynność nerek (klirens kreatyniny oraz stężenie glukozy i białka w moczu) należy ocenić przed rozpoczęciem leczenia, a klirens kreatyniny, stężenie fosforanów w surowicy oraz stężenie glukozy i białka w moczu należy monitorować w czasie leczenia tak samo, jak u dorosłych zakażonych HIV-1 (patrz wyżej).

Postępowanie w przypadku zaburzeń czynności nerek

Jeżeli u któregośkolwiek pacjenta z grupy dzieci i młodzieży otrzymującego produkt Stribild stężenie fosforanów w surowicy zostanie potwierdzone jako wynoszące < 0,96 mmol/l (3,0 mg/dl), należy w ciągu jednego tygodnia powtórnie ocenić czynność nerek, w tym oznaczyć stężenie glukozy i potasu we krwi oraz stężenie glukozy w moczu (patrz punkt 4.8, zaburzenia czynności kanalikula bliższego nerki). W przypadku podejrzenia lub wykrycia nieprawidłowości ze strony nerek, należy skonsultować się z nefrologiem, aby rozważyć przerwanie leczenia. Przerwanie leczenia produktem Stribild należy również rozważyć w przypadku postępującego pogarszania się czynności nerek, jeśli nie zidentyfikowano żadnej innej przyczyny. Podobnie jak u dorosłych, należy ściśle monitorować czynność nerek u młodzieży, u której zostanie potwierdzone zwiększone stężenie kreatyniny w surowicy o więcej niż 26,5 µmol/l (0,3 mg/dl) w stosunku do wartości początkowej (patrz wyżej).

Równoczesne podawanie innych produktów leczniczych i ryzyko wpływu toksycznego na nerki

Obowiązują takie same zalecenia, jak u dorosłych (patrz punkt Równoczesne podawanie innych produktów leczniczych poniżej).

Niewydolność nerek

Nie zaleca się stosowania produktu Stribild u dzieci i młodzieży z niewydolnością nerek (patrz punkt 4.2).

Nie należy rozpoczynać leczenia produktem Stribild u dzieci i młodzieży z niewydolnością nerek, a stosowanie należy przerwać u dzieci i młodzieży, u których w czasie stosowania produktu Stribild rozwinęła się niewydolność nerek.

Wpływ na kości

Dizoproksyl tenofowiru może powodować zmniejszenie wartości BMD. Wpływ zmian wartości BMD związanych z dizoproksylem tenofowiru na długoterminowe zdrowie kości i ryzyko złamań w przyszłości jest niepewny (patrz punkt 5.1).

W badaniu klinicznym z udziałem uprzednio nieleczonych pacjentów w wieku od 12 do < 18 lat (n=50) zakażonych HIV-1 zaobserwowano niewielkie zmniejszenie średniej wartości wskaźnika Z BMD po leczeniu produktem Stribild (patrz punkt 4.8).

W przypadku wykrycia lub podejrzenia nieprawidłowości dotyczących kości u dzieci i młodzieży należy skonsultować się z endokrynologiem i (lub) nefrologiem.

Pacjenci równocześnie zakażeni HIV i wirusem zapalenia wątroby typu B lub C

Pacjenci z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C, leczeni przeciwretrowirusowo, są narażeni na zwiększone ryzyko ciężkich i potencjalnie prowadzących do zgonu działań niepożądanych dotyczących wątroby.

W celu zapewnienia optymalnego schematu leczenia zakażenia HIV u pacjentów równocześnie zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV), lekarze powinni uwzględniać aktualne wytyczne dotyczące terapii zakażenia HIV.

W przypadku równoczesnego stosowania leków przeciwwirusowych w terapii wirusowego zapalenia wątroby typu B lub C, należy zapoznać się z odpowiednimi Charakterystykami Produktów Lecznich tych produktów leczniczych. Produktu Stribild nie należy podawać równocześnie z innymi lekami zawierającymi dizoproksyl tenofowiru, lamiwudynę lub adefowir dipiwoksylu, stosowanymi w leczeniu zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B.

Przerwanie stosowania produktu Stribild u pacjentów zakażonych równocześnie HIV i HBV może być związane z ciężkim zaostrzeniem zapalenia wątroby. Pacjentów zakażonych równocześnie HIV i HBV, którzy przegrali stosowanie produktu Stribild, należy ściśle monitorować zarówno pod względem stanu klinicznego, jak i wyników badań laboratoryjnych, przez co najmniej kilka miesięcy po zaprzestaniu leczenia. W razie konieczności może być uzasadnione rozpoczęcie leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu B. U pacjentów z zaawansowaną chorobą wątroby lub marskością wątroby nie zaleca się przerywania leczenia, ponieważ zaostrzenie zapalenia wątroby po leczeniu może prowadzić do dekompensacji czynności wątroby.

Choroby wątroby

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Stribild u pacjentów ze znaczącymi zaburzeniami czynności wątroby nie zostały ustalone. Nie badano farmakokinetyki emtrycytabiny u pacjentów z niewydolnością wątroby. Farmakokinetykę elwitegrawiru, kobicystatu i tenofowiru badano u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby. Nie badano stosowania produktu Stribild u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (stopień C według klasyfikacji Child-Pugha). Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania produktu Stribild u pacjentów z lekką (stopień A według klasyfikacji Child-Pugha) lub umiarkowaną (stopień B według klasyfikacji Child-Pugha) niewydolnością wątroby (patrz punkty 4.2 i 5.2).

U pacjentów z uprzednio istniejącym zaburzeniem czynności wątroby, w tym z przewlekłym czynnym zapaleniem wątroby, podczas skojarzonej terapii przeciwretrowirusowej (ang. *combination antiretroviral therapy*, CART) częściej występują nieprawidłowości czynności wątroby, dlatego też należy ich obserwować zgodnie ze standardowym postępowaniem. U tych pacjentów w przypadku wystąpienia objawów nasilenia się choroby wątroby należy rozważyć przerwanie lub zaprzestanie leczenia.

Masa ciała i parametry metaboliczne

Podczas leczenia przeciwretrowirusowego może wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Takie zmiany mogą być częściowo związane z opanowaniem choroby i stylem życia. W odniesieniu do lipidów, w niektórych przypadkach istnieją dowody, że zmiany te wynikają z leczenia, podczas gdy w odniesieniu do zwiększenia masy ciała nie ma przekonujących dowodów na powiązanie z konkretnym leczeniem. W monitorowaniu stężenia lipidów i glukozy we krwi należy kierować się ustalonymi wytycznymi dotyczącymi leczenia zakażenia HIV. Zaburzenia gospodarki tłuszczowej należy leczyć w klinicznie właściwy sposób.

Zaburzenia czynności mitochondriów po narażeniu w okresie życia płodowego

Analogi nukleozydów i nukleotydów mogą w różnym stopniu wpływać na czynność mitochondriów, co jest w największym stopniu widoczne w przypadku stawudyny, dydanozyny i zydowudyny.

Zgłaszano występowanie zaburzeń czynności mitochondriów u niemowląt bez wykrywalnego HIV, narażonych w okresie życia płodowego i (lub) po urodzeniu na działanie analogów nukleozydów; dotyczyły one głównie schematów leczenia zawierających zydowudynę. Główne działania niepożądane, jakie zgłaszano, to zaburzenia czynności układu krwiotwórczego (niedokrwistość, neutropenia) i zaburzenia metabolizmu (nadmiar mleczanów, zwiększone stężenie lipazy). Zaburzenia te często były przemijające. Rzadko zgłaszano ujawniające się z opóźnieniem zaburzenia neurologiczne (zwiększenie napięcia mięśniowego, drgawki, zaburzenia zachowania). Obecnie nie wiadomo, czy tego typu zaburzenia neurologiczne są przemijające czy trwałe. Należy wziąć pod uwagę powyższe wyniki w przypadku każdego dziecka narażonego w okresie życia płodowego na działanie analogów nukleozydów i nukleotydów, u którego występują ciężkie objawy kliniczne, szczególnie neurologiczne, o nieznanym etiologii. Powyższe wyniki nie stanowią podstawy do odrzucenia obecnych zaleceń poszczególnych państw dotyczących stosowania u ciężarnych kobiet terapii przeciwretrowirusowej w celu zapobiegania wertykalnemu przeniesieniu HIV z matki na dziecko.

Zespół reaktywacji immunologicznej

U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem immunologicznym w czasie rozpoczynania CART wystąpić może reakcja zapalna na niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne, powodująca wystąpienie ciężkich objawów klinicznych lub nasilenie objawów. Zwykle reakcje tego typu obserwowane są w ciągu kilku pierwszych tygodni lub miesięcy od rozpoczęcia CART. Typowymi przykładami są: zapalenie siatkówki wywołane wirusem cytomegalii, uogólnione i (lub) miejscowe zakażenia prątkami oraz zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii*. Wszystkie objawy stanu zapalnego są wskazaniem do przeprowadzenia badania i zastosowania w razie konieczności odpowiedniego leczenia.

Podczas reaktywacji immunologicznej odnotowano również wystąpienie zaburzeń autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby), jednak czas do ich wystąpienia jest bardziej zmienny i zdarzenia te mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia.

Zakażenia oportunistyczne

U pacjentów stosujących produkt Stribild lub którąkolwiek inną terapię przeciwretrowirusową mogą wciąż rozwijać się zakażenia oportunistyczne oraz inne powikłania zakażenia HIV, dlatego ich stan powinien pozostawać pod ścisłą obserwacją kliniczną prowadzoną przez lekarzy mających doświadczenie w leczeniu chorób związanych z HIV.

Martwica kości

Mimo, iż uważa się, że etiologia tego schorzenia jest wieloczynnikowa (związana ze stosowaniem kortykosteroidów, spożywaniem alkoholu, ciężką immunosupresją, podwyższonym wskaźnikiem masy ciała), odnotowano przypadki martwicy kości, zwłaszcza u pacjentów z zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV i (lub) poddanych długotrwałemu stosowaniu CART. Należy poradzić pacjentom, by zwrócili się do lekarza, jeśli odczuwają bóle w stawach, sztywność stawów lub trudności w poruszaniu się.

Równoczesne podawanie innych produktów leczniczych

Produkt Stribild jest wskazany do stosowania jako kompletny schemat leczenia zakażenia HIV-1 i nie wolno go podawać z innymi produktami przeciwretrowirusowymi (patrz punkt 4.5).

Produktu Stribild nie należy podawać równocześnie z innymi produktami leczniczymi zawierającymi dizoproksyl tenofowiru, lamiwudynę lub adefowir dipiwoksylu, stosowanymi w leczeniu zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B ani z innymi produktami leczniczymi zawierającymi alafenamid tenofowiru.

Równoczesne stosowanie z produktami leczniczymi o działaniu nefrotoksycznym

Należy unikać podawania produktu Stribild równocześnie z produktami leczniczymi o działaniu nefrotoksycznym lub niedługo po ich zastosowaniu, np. aminoglikozydami, amfoterycyną B, foskarnetem, gancyklowirem, pentamidyną, wankomycyną, cydofowirem lub interleukiną 2 (zwaną także aldesleukiną) (patrz punkt 4.5). Jeśli nie można uniknąć równoczesnego stosowania produktu Stribild i leków o działaniu nefrotoksycznym, należy co tydzień kontrolować czynność nerek.

Po rozpoczęciu stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) w dużych dawkach lub wielokrotnego ich stosowania zgłaszano przypadki ostrej niewydolności nerek u pacjentów z czynnikami ryzyka zaburzeń czynności nerek leczonych dizoproksylem tenofowiru. Jeśli produkt Stribild podaje się równocześnie z NLPZ, należy odpowiednio kontrolować czynność nerek.

Wymagania dotyczące antykoncepcji

Pacjentki zdolne do zajścia w ciążę powinny stosować hormonalny środek antykoncepcyjny zawierający co najmniej 30 µg etynyloestradolu i zawierający drospirenon lub norgestymat jako progestagen lub powinny stosować alternatywną, skuteczną metodę antykoncepcji (patrz punkty 4.5 i 4.6). Należy unikać stosowania produktu Stribild z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi zawierającymi inne progestageny (patrz punkt 4.5). Oczekuje się, że stężenie drospirenonu w osoczu zwiększy się po jego równoczesnym podaniu z produktem Stribild oraz zaleca się monitorowanie kliniczne ze względu na ryzyko wystąpienia hiperkaliemii (patrz punkt 4.5).

Stosowanie z określonymi lekami przeciwwirusowymi przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C

Wykazano, że równoczesne podawanie dizoproksylu tenofowiru z ledipaswirem/sofosbuwirem, sofosbuwirem/welpataswirem lub sofosbuwirem/welpataswirem/woksylaprewirem powoduje zwiększenie stężenia tenofowiru w osoczu, szczególnie podczas stosowania ze schematem leczenia HIV zawierającym dizoproksyl tenofowiru i środek wzmacniający właściwości farmakokinetyczne (rytonawir lub kobicystat). Nie określono bezpieczeństwa stosowania dizoproksylu tenofowiru podczas równoczesnego podawania ledipaswiru/sofosbuwiru, sofosbuwiru/welpataswiru lub sofosbuwiru/welpataswirem/woksylaprewirem i środka wzmacniającego właściwości farmakokinetyczne. Należy rozważyć potencjalne zagrożenia i korzyści związane z równoczesnym stosowaniem ledipaswiru/sofosbuwiru, sofosbuwiru/welpataswiru lub sofosbuwiru/welpataswirem/woksylaprewirem i produktu Stribild, szczególnie u pacjentów narażonych na zwiększone ryzyko zaburzeń czynności nerek. Pacjentów przyjmujących produkt Stribild równocześnie z ledipaswirem/sofosbuwirem, sofosbuwirem/welpataswirem lub sofosbuwirem/welpataswirem/woksylaprewirem, należy obserwować, czy nie występują u nich działania niepożądane związane z dizoproksylem tenofowiru.

Osoby w podeszłym wieku

Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania produktu Stribild u pacjentów w wieku powyżej 65 lat. U pacjentów w podeszłym wieku istnieje większe prawdopodobieństwo osłabionej czynności nerek, dlatego też należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Stribild u pacjentów w podeszłym wieku.

Ciąża

Wykazano, że leczenie kobicystatem i elwitegrawirem w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje zmniejszenie ekspozycji na elwitegrawir (patrz punkt 5.2). Stężenie kobicystatu zmniejsza się i może nie zapewniać wystarczającego wzmocnienia. Znaczne zmniejszenie ekspozycji na elwitegrawir może powodować niepowodzenie wirusologiczne i zwiększone ryzyko przeniesienia zakażenia HIV z matki na dziecko. Dlatego terapii produktem Stribild nie należy rozpoczynać podczas ciąży, a u kobiet, które znajdą w ciążę w trakcie terapii produktem Stribild, należy ją zastąpić alternatywnym schematem leczenia (patrz punkt 4.6).

Substancje pomocnicze

Produkt Stribild zawiera laktozę jednowodną. Ten produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Produkt zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ponieważ Stribild zawiera elwitegrawir, kobicystat, emtrycytabinę i dizoproksyl tenofowiru, każda z interakcji zidentyfikowanych oddzielnie dla tych substancji czynnych może dotyczyć produktu Stribild. Produkt Stribild jest wskazany do stosowania jako kompletny schemat leczenia zakażenia HIV-1 i nie wolno go podawać z innymi lekami przeciwretrowirusowymi. Dlatego brak jest informacji dotyczących interakcji lekowych z innymi produktami przeciwretrowirusowymi (w tym inhibitorami proteazy i nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy) (patrz punkt 4.4). Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Kobicystat jest silnym inhibitorem CYP3A oraz substratem CYP3A. Kobicystat jest również słabym inhibitorem CYP2D6 i w mniejszym stopniu jest metabolizowany przez CYP2D6. Kobicystat hamuje transportery, między innymi P-gp, BCRP, OATP1B1 i OATP1B3.

Równoczesne podawanie produktu Stribild z produktami leczniczymi, które są metabolizowane głównie przez CYP3A lub CYP2D6 lub są substratami P-gp, BCRP, OATP1B1 lub OATP1B3, może powodować zwiększenie stężenia tych produktów w osoczu, co może nasilać lub wydłużać działanie lecznicze i działania niepożądane (patrz Przeciwwskazane do równoczesnego stosowania i punkt 4.3). Równoczesne podawanie produktu Stribild i produktów leczniczych, których czynne metabolity powstają z udziałem CYP3A, może powodować zmniejszenie stężeń tych czynnych metabolitów w osoczu.

Równoczesne podawanie produktu Stribild z produktami leczniczymi, które hamują CYP3A, może zmniejszać klirens kobicystatu powodując zwiększenie stężenia kobicystatu w osoczu.

Elwitegrawir jest umiarkowanym induktorem i może potencjalnie indukować CYP2C9 i (lub) indukowalne enzymy UGT; z tego względu może zmniejszyć stężenie substratów tych enzymów w osoczu. Elwitegrawir jest metabolizowany przez CYP3A i w mniejszym stopniu przez UGT1A1. Zakłada się, że produkty lecznicze indukujące aktywność CYP3A zwiększają klirens elwitegrawiru, powodując zmniejszenie jego stężenia w osoczu, co może prowadzić do utraty działania terapeutycznego produktu Stribild i powstania oporności (patrz Przeciwwskazane do równoczesnego stosowania i punkt 4.3).

Przeciwwskazane do równoczesnego stosowania

Równoczesne podawanie produktu Stribild i niektórych produktów leczniczych, które są metabolizowane głównie przez CYP3A, może powodować zwiększenie stężenia tych produktów w osoczu, co jest związane z możliwością wystąpienia ciężkich i (lub) zagrażających życiu działań niepożądanych, takich jak skurcz naczyń obwodowych lub niedokrwienie (np. dihydroergotamina, ergotamina, ergometryna) lub miopatia, w tym rhabdomyoliza (np. symwastatyna, lowastatyna), lub wydłużenie lub nasilenie sedacji lub depresji oddechowej (np. midazolam podawany doustnie lub triazolam). Równoczesne podawanie produktu Stribild i innych produktów leczniczych metabolizowanych głównie przez CYP3A, takich jak amiodaron, chinidyna, cyzapryd, pimozyd, lurazydon, alfuzosyna i sylденаfil stosowany w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Równoczesne podawanie produktu Stribild i niektórych produktów leczniczych, które indukują CYP3A, takich jak dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*), ryfampicyna, karbamazepina,

fenobarbital i fenytoina, może spowodować znaczne zmniejszenie stężenia kobicystatu i elwitegrawiru w osoczu, co może prowadzić do utraty działania terapeutycznego i powstania oporności (patrz punkt 4.3).

Niezalecane do równoczesnego stosowania

Produkty lecznicze wydalone przez nerki

Ponieważ emtrycytabina i tenofowir są wydalone głównie przez nerki, równoczesne podawanie produktu Stribild z produktami leczniczymi osłabiającymi czynność nerek lub konkurującymi o czynne wydzielanie kanalikowe (np. cydofowir) może prowadzić do zwiększenia stężenia emtrycytabiny, tenofowiru i (lub) równocześnie podawanych produktów leczniczych w surowicy krwi.

Należy unikać podawania produktu Stribild równocześnie z produktami leczniczymi o działaniu nefrotoksycznym lub niedługo po ich zastosowaniu. Niektóre z nich, ale nie tylko, to: aminoglikozydy, amfoterycyna B, foskarnet, gancyklowir, pentamidyna, wankomycyna, cydofowir lub interleukina-2 (zwana także aldesleukiną).

Inne interakcje

Poniżej, w tabeli 1 wymieniono interakcje zachodzące między składnikami produktu Stribild a ewentualnie podawanymi równocześnie produktami leczniczymi (zwiększenie stężenia oznaczono jako „↑”, zmniejszenie stężenia jako „↓”, brak zmiany stężenia jako „↔”). Opisane interakcje oparte są na badaniach przeprowadzonych z zastosowaniem składników produktu Stribild jako samodzielnych substancji i (lub) w skojarzeniu, albo są one możliwymi interakcjami, które mogą występować podczas stosowania produktu Stribild.

Tabela 1: Interakcje pomiędzy poszczególnymi składnikami produktu Stribild i innymi produktami leczniczymi

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia leków Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Zalecenia dotyczące równoczesnego stosowania z produktem Stribild
LEKI PRZECIWZAKAŹNE		
Leki przeciwgrzybicze		
Ketokonazol (200 mg dwa razy na dobę)/Elwitegrawir (150 mg raz na dobę) ²	Elwitegrawir: AUC: ↑ 48% C _{min} : ↑ 67% C _{max} : ↔ W przypadku równoczesnego podawania produktu Stribild może wystąpić zwiększenie stężenia ketokonazolu i (lub) kobicystatu.	Podczas podawania z produktem Stribild maksymalna dawka dobową ketokonazolu nie powinna przekraczać 200 mg na dobę. W razie równoczesnego stosowania należy zachować ostrożność i przeprowadzać monitorowanie kliniczne.
Itrakonazol ³ Worykonazol ³ Pozakonazol ³ Flukonazol	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z żadnym ze składników produktu Stribild. W przypadku równoczesnego podawania z kobicystatem może wystąpić zwiększenie stężenia itraconazolu, flukonazolu i pozakonazolu. W przypadku równoczesnego podawania z produktem Stribild może wystąpić zwiększenie lub zmniejszenie stężenia worykonazolu.	W razie równoczesnego stosowania z produktem Stribild należy przeprowadzać monitorowanie kliniczne. Podczas podawania z produktem Stribild maksymalna dawka dobową itraconazolu nie powinna przekraczać 200 mg na dobę. Zaleca się ocenę stosunku korzyści do ryzyka, aby uzasadnić stosowanie worykonazolu z produktem Stribild.

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia leków Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Zalecenia dotyczące równoczesnego stosowania z produktem Stribild
Leki przeciwprątkowe		
Ryfabutyna (150 mg co drugi dzień)/Elwitegrawir (150 mg raz na dobę)/Kobicystat (150 mg raz na dobę)	Równoczesne podawanie ryfabutyny, silnego induktora CYP3A, może znacząco zmniejszyć stężenie kobicystatu i elwitegrawiru w osoczu, co może prowadzić do utraty działania terapeutycznego i powstawania oporności. Ryfabutyna: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ 25-O-deacetylo-ryfabutyna AUC: ↑ 525% C_{min}: ↑ 394% C_{max}: ↑ 384% Elwitegrawir: AUC: ↓ 21% C_{min}: ↓ 67% C_{max}: ↔	Nie zaleca się równoczesnego podawania produktu Stribild i ryfabutyny. Jeśli skojarzenie jest konieczne, zalecana dawka ryfabutyny wynosi 150 mg 3 razy w tygodniu w ustalone dni (na przykład poniedziałek-środa-piątek). Jest uzasadnione wzmożone monitorowanie pod kątem związanych z ryfabutyną działań niepożądanych, w tym neutropenii i zapalenia błony naczyniowej, ze względu na spodziewane zwiększenie ekspozycji na deacetylo-ryfabutynę. Nie badano dalszego zmniejszenia dawki ryfabutyny. Należy pamiętać, że dawka 150 mg dwa razy w tygodniu może nie zapewnić optymalnej ekspozycji na ryfabutynę, prowadząc do ryzyka oporności rifamycyny i niepowodzenia leczenia.
Leki przeciwwirusowe przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C (HCV)		
Ledipaswir/Sofosbuwir	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z produktem Stribild. Równoczesne podawanie z produktem Stribild może prowadzić do zwiększenia narażenia na tenofowir.	Zwiększone stężenie tenofowiru w osoczu wskutek równoczesnego podawania produktu Stribild z ledipaswirem/sofosbuwirem może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem dizoproksylu tenofowiru, w tym zaburzenia czynności nerek. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania dizoproksylu tenofowiru podawanego z ledipaswirem/sofosbuwirem i środkiem wzmacniającym właściwości farmakokinetyczne (np. kobicystatem).
Ledipaswir/Sofosbuwir (90 mg/400 mg raz na dobę) + Elwitegrawir/Kobicystat (150 mg/150 mg raz na dobę)	Zaobserwowane: Ledipaswir: AUC: ↑ 78% C_{min}: ↑ 91% C_{max}: ↑ 63% Sofosbuwir: AUC: ↑ 36% C_{min}: N/A C_{max}: ↑ 33% GS-331007⁵: AUC: ↑ 44% C_{min}: ↑ 53% C_{max}: ↑ 33% Elwitegrawir: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 36% C_{max}: ↔ Kobicystat: AUC: ↑ 59% C_{min}: ↑ 325% C_{max}: ↔	Jeśli nie są dostępne inne opcje leczenia, takie skojarzenie należy stosować z zachowaniem ostrożności i często monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia leków Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Zalecenia dotyczące równoczesnego stosowania z produktem Stribild
Sofosbuvir/Welpatasvir (400 mg/100 mg raz na dobę) +Elwitegravir/Kobicystat/ Emtrycytabina/ Dizoproksyl tenofowiru (150 mg/150 mg/200 mg/245 mg raz na dobę)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007⁵: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 45% Welpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 37% Elwitegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Kobicystat: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 71% Emtrycytabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofowir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 36% C_{min}: ↑ 45%	Zwiększone stężenie tenofowiru w osoczu wskutek równoczesnego podawania produktu Stribild z sofosbuvirem/welpataswirem może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem dizoproksylu tenofowiru, w tym zaburzenia czynności nerek. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania dizoproksylu tenofowiru podawanego z sofosbuvirem/welpataswirem i środkiem wzmacniającym właściwości farmakokinetyczne (np. kobicystatem). Takie skojarzenie należy stosować z zachowaniem ostrożności i często monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).
Sofosbuvir/Welpatasvir/ Woksylaprewir (400 mg/100 mg/ 100 mg + 100 mg raz na dobę) ⁶ + Emtrycytabina/Dizoproksyl tenofowiru (200 mg/245 mg raz na dobę) ⁷	Równoczesne podawanie z produktem Stribild może prowadzić do zwiększenia ekspozycji na tenofowir. Emtrycytabina: AUC: ↔ C_{maks}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofowir: AUC: ↑ 39% C_{maks}: ↑ 48% C_{min}: ↑ 47%	Zwiększone stężenie tenofowiru w osoczu w wyniku równoczesnego podawania produktu Stribild z sofosbuvirem/welpataswirem/woksylaprewirem może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem dizoproksylu tenofowiru, w tym zaburzenia czynności nerek. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania dizoproksylu tenofowiru podawanego z sofosbuvirem/welpataswirem/woksylaprewirem i środkiem wzmacniającym właściwości farmakokinetyczne (np. kobicystatem).

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia leków Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Zalecenia dotyczące równoczesnego stosowania z produktem Stribild
Sofosbuvir/Welpataswir/ Woksylaprewir (400 mg/100 mg/ 100 mg+100 mg raz na dobę) ⁶ + Elwitegrawir/Kobicystat (150 mg/150 mg raz na dobę) ⁸	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{maks}: ↑ 27% C_{min}: nd. GS--331007⁵: AUC: ↑ 43% C_{maks}: ↔ C_{min}: nd. Welpataswir: AUC: ↔ C_{maks}: ↔ C_{min}: ↑ 46% Woksylaprewir: AUC: ↑ 171% C_{maks}: ↑ 92% C_{min}: ↑ 350% Elwitegrawir: AUC: ↔ C_{maks}: ↔ C_{min}: ↑ 32% Kobicystat: AUC: ↑ 50% C_{maks}: ↔ C_{min}: ↑ 250%	Skojarzenie to należy stosować z ostrożnością i często monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia leków Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Zalecenia dotyczące równoczesnego stosowania z produktem Stribild
Nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NRTI)		
Dydanozyna	Równoczesne podawanie dizoproksylu tenofowiru i dydanozyny powoduje zwiększenie ogólnoustrojowej ekspozycji na dydanozynę o 40-60%.	Nie zaleca się równoczesnego podawania produktu Stribild i dydanozyny. Zwiększenie ogólnoustrojowego narażenia na dydanozynę może powodować nasilenie działań niepożądanych związanych z dydanozyną. Rzadko zgłaszano przypadki zapalenia trzustki oraz kwasicy mleczanowej, niekiedy kończące się zgonem. Równoczesne podawanie dizoproksylu tenofowiru oraz dydanozyny w dawce 400 mg na dobę wiązało się z istotnym zmniejszeniem liczby komórek CD4, prawdopodobnie z powodu interakcji wewnątrzkomórkowej zwiększającej ilość fosforylowanej dydanozyny (tj. postaci aktywnej). Podawanie dydanozyny w zmniejszonej dawce (250 mg) jednocześnie z dizoproksylem tenofowiru wiązało się z dużym wskaźnikiem niepowodzenia terapii przeciwretrowirusowej podczas badań nad kilkoma skojarzeniami do leczenia zakażenia HIV-1. Jednakże w przypadku rozpoczęcia stosowania produktu Stribild u pacjentów uprzednio przyjmujących dydanozynę lub przerywania stosowania produktu Stribild i zmiany na schemat leczenia zawierający dydanozynę, przez krótki okres mogą występować mieralne stężenia dydanozyny i tenofowiru w osoczu.
Antybiotyki makrolidowe		
Klarytromycyna	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z żadnym ze składników produktu Stribild. W przypadku równoczesnego podawania z produktem Stribild może wystąpić zmiana stężenia klarytromycyny i (lub) kobicystatu.	Dostosowanie dawki klarytromycyny nie jest konieczne u pacjentów z prawidłową czynnością nerek lub lekką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny 60-90 ml/min). Zaleca się monitorowanie kliniczne pacjentów z klirensiem kreatyniny < 90 ml/min. U pacjentów z klirensiem kreatyniny < 60 ml/min należy rozważyć alternatywne leki przeciwbakteryjne.

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia leków Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Zalecenia dotyczące równoczesnego stosowania z produktem Stribild
Telitromycyna	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z żadnym ze składników produktu Stribild. W przypadku równoczesnego podawania z produktem Stribild może wystąpić zmiana stężenia telitromycyny i (lub) kobicystatu.	Podczas równoczesnego podawania z produktem Stribild zaleca się monitorowanie leczenia.
GLIKOKORTYKOSTEROIDY		
Kortykosteroidy		
Kortykosteroidy metabolizowane głównie przez CYP3A (w tym betametazon, budesonid, flutkazon, mometazon, prednizon, triamcynolon).	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z żadnym ze składników produktu Stribild. Stężenia tych produktów leczniczych w osoczu mogą zwiększyć się, jeżeli są one podawane jednocześnie z produktem Stribild, w wyniku czego zmniejszy się stężenie kortyzolu w surowicy.	Jednoczesne stosowanie produktu Stribild i kortykosteroidów metabolizowanych przez CYP3A (na przykład propionianu flutkazonu lub innych kortykosteroidów podawanych wziewnie lub donosowo) może zwiększyć ryzyko ogólnoustrojowych działań kortykosteroidów, w tym zespołu Cushinga i zahamowania czynności kory nadnerczy. Jednoczesne stosowanie produktu z kortykosteroidami metabolizowanymi przez CYP3A nie jest zalecane, chyba że możliwa korzyść dla pacjenta przewyższa ryzyko; w takim przypadku pacjenta należy obserwować w celu wykrycia ogólnoustrojowych działań kortykosteroidów. Należy rozważyć stosowanie alternatywnych kortykosteroidów, których metabolizm w mniejszym stopniu zależy od CYP3A, np. beklometazonu do podawania donosowego lub wziewnego, szczególnie w przypadku długotrwałego stosowania. W przypadku jednoczesnego stosowania kortykosteroidów podawanych na skórę wrażliwych na hamowanie CYP3A, należy zapoznać się z informacją dotyczącą przepisywania kortykosteroidu w schorzeniach lub sposobach stosowania, które zwiększają jego wchłanianie ogólnoustrojowe.

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia leków Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Zalecenia dotyczące równoczesnego stosowania z produktem Stribild
PRODUKTY LECZNICZE lub DOUSTNE SUPLEMENTY ZAWIERAJĄCE KATIONY POLIWALENTNE (np. Mg, Al, Ca, Fe, Zn)		
Zawiesina zobojętniająca sok żołądkowy, zawierająca magnez i (lub) glin (20 ml dawka pojedyncza)/Elwitegrawir (50 mg dawka pojedyncza)/Rytonawir (100 mg dawka pojedyncza)	Elwitegrawir (zawiesina zobojętniająca sok żołądkowy po ± 2 godzinach): AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Elwitegrawir (równoczesne podawanie): AUC: ↓ 45% C_{min}: ↓ 41% C_{max}: ↓ 47% Stężenie elwitegrawiru w osoczu jest mniejsze w przypadku stosowania leków zobojętniających sok żołądkowy ze względu na miejscowe tworzenie się kompleksów w przewodzie pokarmowym, a nie na zmiany wartości pH w żołądku.	Zaleca się, aby między podaniem produktu Stribild i leków zobojętniających sok żołądkowy, produktów leczniczych lub doustnych suplementów zawierających kationy poliwalentne upłynęły co najmniej 4 godziny. Aby uzyskać informacje dotyczące innych środków redukujących kwas (np. antagonistów receptora H₂ i inhibitorów pompy protonowej), patrz Badania przeprowadzone z innymi produktami leczniczymi.
Suplementy wapnia lub suplementy żelaza (w tym suplementy wielowitaminowe) Inne leki zobojętniające sok żołądkowy zawierające kationy Leki przeczyszczające zawierające kationy Sukralfat Buforowane produkty lecznicze	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z żadnym ze składników produktu Stribild. Oczekuje się, że stężenie elwitegrawiru w osoczu będzie mniejsze w przypadku stosowania leków zobojętniających sok żołądkowy oraz produktów leczniczych lub doustnych suplementów zawierających kationy poliwalentne ze względu na miejscowe tworzenie się kompleksów w przewodzie pokarmowym, a nie na zmiany wartości pH w żołądku.	
DOUSTNE LEKI PRZECIWCUKRZYCOWE		
Metformina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z żadnym ze składników produktu Stribild. Kobicystat odwracalnie hamuje MATE1, dlatego może wystąpić zwiększenie stężenia metforminy w przypadku równoczesnego podawania z produktem Stribild.	U pacjentów przyjmujących produkt Stribild zaleca się dokładne ich monitorowanie i dostosowanie dawki metforminy.

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia leków Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Zalecenia dotyczące równoczesnego stosowania z produktem Stribild
OPIOIDOWE LEKI PRZECIWBÓŁOWE		
Metadon/Elwitegrawir/Kobicystat	Metadon: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Kobicystat: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Elwitegrawir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Nie jest konieczne dostosowanie dawki metadonu.
Metadon/Dizoproksyl tenofowiru	Metadon: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	
Buprenorfina/Nalokson/ Elwitegrawir/Kobicystat	Buprenorfina: AUC: ↑ 35% C _{min} : ↑ 66% C _{max} : ↔ Nalokson: AUC: ↓ 28% C _{max} : ↓ 28% Kobicystat: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Elwitegrawir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Nie jest konieczne dostosowanie dawki buprenorfiny/naloksonu.
DOUSTNE ŚRODKI ANTYKONCEPCYJNE		
Drospirenon/Etynyloestradiol (3 mg/0,02 mg dawka pojedyncza)/Kobicystat (150 mg raz na dobę)	Nie badano interakcji z produktem Stribild. <i>Oczekiwane</i> Drospirenon: AUC: ↑	Stężenie drospirenonu w osoczu może zwiększyć się podczas równoczesnego podawania z produktami zawierającymi kobicystat. Zaleca się monitorowanie kliniczne ze

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia leków Średnia procentowa zmiana AUC, C_{max}, C_{min}¹	Zalecenia dotyczące równoczesnego stosowania z produktem Stribild
Norgestymat (0,180/0,215 mg raz na dobę)/Etynyloestradiol (0,025 mg raz na dobę)/ Elwitegrawir (150 mg raz na dobę)/Kobicystat (150 mg raz na dobę) ⁴	Norgestymat: AUC: ↑ 126% C _{min} : ↑ 167% C _{max} : ↑ 108% Etynyloestradiol: AUC: ↓ 25% C _{min} : ↓ 44% C _{max} : ↔ Elwitegrawir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	względu na ryzyko wystąpienia hiperkaliemii. Należy zachować ostrożność w przypadku równoczesnego podawania produktu Stribild i hormonalnych środków antykoncepcyjnych. Hormonalny środek antykoncepcyjny powinien zawierać co najmniej 30 µg etynyloestradiolu i drospirenon lub norgestymat jako progestagen lub pacjentki powinny stosować alternatywną skuteczną metodę antykoncepcji (patrz punkty 4.4 i 4.6). Długoterminowe skutki znacznego zwiększenia ekspozycji na progestagen są nieznane.
LEKI PRZECIWARYTMICZNE		
Digoksyna (0,5 mg dawka pojedyncza)/Kobicystat (150 mg dawki wielokrotne)	Digoksyna: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 41%	Zaleca się monitorowanie stężenia digoksyny w przypadku skojarzenia digoksyny z produktem Stribild.
Dyzopiramid Flekainid Lidokaina podawana ogólnoustrojowo Meksyletyna Propafenon	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z żadnym ze składników produktu Stribild. W przypadku równoczesnego podawania z kobicystatem może wystąpić zwiększenie stężenia tych leków przeciwarrytmicznych.	Należy zachować ostrożność i przeprowadzać monitorowanie kliniczne w przypadku równoczesnego podawania z produktem Stribild.
LEKI PRZECIWNADCIŚNIENIOWE		
Metoprolol Tymolol	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z żadnym ze składników produktu Stribild. W przypadku równoczesnego podawania z kobicystatem może wystąpić zwiększenie stężenia beta-adrenolityków.	Zaleca się monitorowanie kliniczne i może być konieczne zmniejszenie dawki, jeśli te leki są równocześnie podawane z produktem Stribild.
Amlodypina Diltiazem Felodypina Nikardypina Nifedypina Werapamil	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z żadnym ze składników produktu Stribild. W przypadku równoczesnego podawania z kobicystatem może wystąpić zwiększenie stężenia antagonistów kanału wapniowego.	W przypadku stosowania tych produktów leczniczych równocześnie z produktem Stribild zaleca się monitorowanie kliniczne działań terapeutycznych i działań niepożądanych.

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia leków Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Zalecenia dotyczące równoczesnego stosowania z produktem Stribild
ANTAGONIŚCI RECEPTORÓW ENDOTELINOWYCH		
Bozentan	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z żadnym ze składników produktu Stribild. Równoczesne podawanie z produktem Stribild może prowadzić do zmniejszenia ekspozycji na elwitegrawir i (lub) kobicystat oraz utraty działania terapeutycznego i powstania oporności.	Można rozważyć stosowanie alternatywnych antagonistów receptorów endoteliny.
LEKI PRZECIWZAKRZEPOWE		
Dabigatran	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z żadnym ze składników produktu Stribild. Równoczesne podawanie z produktem Stribild może zwiększyć stężenie dabigatranu w osoczu z następstwami podobnymi do obserwowanych podczas stosowania innych silnych inhibitorów P-gp.	Przeciwwskazane jest równoczesne podawanie produktu Stribild z dabigatranem.
Apiksaban Rywaroksaban Edoksaban	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z żadnym ze składników produktu Stribild. Równoczesne podawanie z produktem Stribild może spowodować zwiększenie stężenia DOAC w osoczu, co może prowadzić do zwiększenia ryzyka krwawienia.	Nie zaleca się równoczesnego podawania apiksabanu, rywaroksabanu ani edoksabanu z produktem Stribild.
Warfaryna	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z żadnym ze składników produktu Stribild. Równoczesne podawanie produktu Stribild może mieć wpływ na stężenie warfaryny.	W przypadku równoczesnego podawania z produktem Stribild zaleca się monitorowanie międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (ang. <i>International Normalized Ratio</i> , INR). W ciągu pierwszych tygodni po zaprzestaniu leczenia produktem Stribild należy nadal monitorować INR.
LEKI PRZECIWPŁYTKOWE		
Klopidogrel	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z żadnym ze składników produktu Stribild. Oczekuje się, że równoczesne podawanie klopidogrelu z kobicystatem zmniejszy stężenie czynnego metabolitu klopidogrelu w osoczu, co może osłabiać przeciwplatekcyjne działanie klopidogrelu.	Nie zaleca się równoczesnego podawania klopidogrelu z produktem Stribild.

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia leków Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Zalecenia dotyczące równoczesnego stosowania z produktem Stribild
Prasugrel	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z żadnym ze składników produktu Stribild Nie oczekuje się, że produkt Stribild będzie miał klinicznie istotny wpływ na stężenie czynnego metabolitu prasugrelu w osoczu.	Nie jest konieczne dostosowanie dawki prasugrelu.
LEKI PRZECIWDRGAWKOWE		
Karbamazepina (200 mg dwa razy na dobę)/Elwitegrawir (150 mg raz na dobę)/Kobicystat (150 mg raz na dobę)	Równoczesne podawanie karbamazepiny, silnego induktora CYP3A, może znacząco zmniejszyć stężenie kobicystatu i elwitegrawiru w osoczu, co może prowadzić do utraty działania terapeutycznego i powstawania oporności. Karbamazepina: AUC: ↑ 43% C _{min} : ↑ 51% C _{max} : ↑ 40% Elwitegrawir: AUC: ↓ 69% C _{min} : ↓ 97% C _{max} : ↓ 45% Kobicystat: AUC: ↓ 84% C _{min} : ↓ 90% C _{max} : ↓ 72% 10,11-epoksyd karbamazepiny: AUC: ↓ 35% C _{min} : ↓ 41% C _{max} : ↓ 27%	Równoczesne podawanie produktu Stribild z karbamazepiną, fenobarbitem lub fenytoiną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
WZIEWNY AGONISTA RECEPTORA ADRENERGICZNEGO BETA		
Salmeterol	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z żadnym ze składników produktu Stribild. Równoczesne podawanie z produktem Stribild może powodować zwiększenie stężenia salmeterolu w osoczu, co jest związane z możliwością wystąpienia ciężkich i (lub) zagrażających życiu działań niepożądanych.	Nie zaleca się równoczesnego podawania salmeterolu i produktu Stribild.

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia leków Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Zalecenia dotyczące równoczesnego stosowania z produktem Stribild
INHIBITORY REDUKTAZY HMG CO-A		
Rozuwastatyna (10 mg dawka pojedyncza)/Elwitegrawir (150 mg dawka pojedyncza)/Kobicystat (150 mg dawka pojedyncza)	Elwitegrawir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Rozuwastatyna: AUC: ↑ 38% C _{min} : N/A C _{max} : ↑ 89%	Stężenie rozuwastatyny jest przejściowo zwiększone po podaniu z elwitegrawirem i kobicystatem. Nie ma konieczności dostosowania dawki w przypadku podawania rozuwastatyny w skojarzeniu z produktem Stribild.
Atorwastatyna (10 mg dawka pojedyncza)/Elwitegrawir (150 mg raz na dobę)/Kobicystat (150 mg raz na dobę)/Emtrycytabina (200 mg raz na dobę)/Alafenamid tenofowiru (10 mg raz na dobę)	Atorwastatyna: AUC: ↑160% C _{min} : NO C _{max} : ↑132% Elwitegrawir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Stężenie atorwastatyny zwiększa się podczas równoczesnego podawania z elwitegrawirem i kobicystatem. W przypadku równoczesnego podawania z produktem Stribild, podawanie atorwastatyny należy rozpocząć od najmniejszej możliwej dawki i uważnie monitorować pacjenta.
Pitawastatyna	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z żadnym ze składników produktu Stribild. W przypadku równoczesnego podawania z elwitegrawirem i kobicystatem może wystąpić zwiększenie stężenia pitawastatyny.	Należy zachować ostrożność w przypadku równoczesnego podawania produktu Stribild z pitawastatyną.
Prawastatyna Fluwastatyna	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z żadnym ze składników produktu Stribild. Zakłada się, że stężenie tych inhibitorów reduktazy HMG Co-A przejściowo się zwiększa w przypadku równoczesnego podawania z elwitegrawirem i kobicystatem.	W przypadku podawania w skojarzeniu z produktem Stribild nie ma konieczności dostosowania dawki.
Lowastatyna Symwastatyna	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z żadnym ze składników produktu Stribild.	Równoczesne podawanie produktu Stribild z lowastatyną i symwastatyną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia leków Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Zalecenia dotyczące równoczesnego stosowania z produktem Stribild
INHIBITORY FOSFODIESTERAZY TYPU 5 (PDE-5)		
Sildenafil Tadalafil Wardenafil	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z żadnym ze składników produktu Stribild. Inhibitory PDE-5 są metabolizowane głównie przez CYP3A. Równoczesne podawanie z produktem Stribild może powodować zwiększenie stężenia sildenafilu i tadalafilu w osoczu, co może prowadzić do działań niepożądanych związanych z inhibitorami PDE-5.	Równoczesne podawanie produktu Stribild i sildenafilu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego jest przeciwwskazane. Należy zachować ostrożność i rozważyć zmniejszenie dawki w przypadku równoczesnego podawania produktu Stribild z tadalafilu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. W związku z leczeniem zaburzeń erekcji zaleca się podawanie równocześnie z produktem Stribild w pojedynczej dawce nie więcej niż 25 mg sildenafilu w ciągu 48 godzin, nie więcej niż 2,5 mg wardenafilu w ciągu 72 godzin lub nie więcej niż 10 mg tadalafilu w ciągu 72 godzin.
LEKI PRZECIWDEPRESYJNE		
Escitalopram Trazodon	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z żadnym ze składników produktu Stribild. W przypadku równoczesnego podawania z kobicystatem może wystąpić zwiększenie stężenia trazodonu.	Zaleca się ostrożne dostosowywanie dawki leku przeciwdepresyjnego i monitorowania odpowiedzi przeciwdepresyjnej.
LEKI IMMUNOSUPRESYJNE		
Cyklosporyna Sirolimus Takrolimus	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z żadnym ze składników produktu Stribild. W przypadku równoczesnego podawania z kobicystatem może wystąpić zwiększenie stężenia tych środków immunosupresyjnych.	W przypadku równoczesnego podawania z produktem Stribild zaleca się monitorowanie leczenia.
LEKI USPOKAJAJĄCE I (LUB) NASENNE		
Buspiron Klorazepat Diazepam Estazolam Flurazepam Midazolam podawany doustnie Triazolam Zolpidem	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z żadnym ze składników produktu Stribild. Midazolam i triazolam są metabolizowane głównie przez CYP3A. Równoczesne podawanie z produktem Stribild może powodować zwiększenie stężenia tych leków w osoczu, co jest związane z możliwością wystąpienia ciężkich i (lub) zagrażających życiu działań niepożądanych.	Równoczesne podawanie produktu Stribild z midazolamem stosowanym doustnie i triazolamem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). W przypadku innych leków uspokajających i (lub) nasennych może być konieczne zmniejszenie dawki i zalecane jest monitorowanie stężenia.

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia leków Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Zalecenia dotyczące równoczesnego stosowania z produktem Stribild
LEKI PRZECIWNIE MOCZANOWE		
Kolchicina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z żadnym ze składników produktu Stribild. Równoczesne podawanie z produktem Stribild może powodować zwiększenie stężenia tego leku w osoczu.	Może być konieczne zmniejszenie dawki kolchicyny. Pacjentom z niewydolnością nerek lub wątroby nie należy podawać produktu Stribild równocześnie z kolchicyną.

nd. = nie dotyczy

NO = nie obliczono

DOAC = bezpośrednie doustne leki przeciwzakrzepowe

¹ Gdy są dostępne dane z badań dotyczących interakcji lekowych.

² Badania te przeprowadzono z elwitegrawirem wzmocnionym rytonawirem.

³ Są to produkty lecznicze tej samej klasy, w przypadku których można było przewidzieć podobne interakcje.

⁴ Badanie przeprowadzono stosując produkt Stribild.

⁵ Główny metabolit sofosbuviru w krwiobiegu.

⁶ Badanie przeprowadzone z zastosowaniem dodatkowej dawki 100 mg woksylaprewiru w celu osiągnięcia ekspozycji na woksylaprewir oczekiwanej u pacjentów z zakażeniem HCV.

⁷ Badanie przeprowadzone z zastosowaniem skojarzenia emtrycytabina/dizoproksyl tenofowiru + darunawir (800 mg) + rytonawir (100 mg).

⁸ Badanie przeprowadzone z zastosowaniem skojarzenia elwitegrawir/kobicystat/emtrycytabina/alafenamid tenofowiru w stałej dawce w postaci tabletki.

Badania przeprowadzone z innymi produktami leczniczymi

Na podstawie badań dotyczących interakcji lekowych przeprowadzonych ze składnikami produktu Stribild, nie zaobserwowano lub nie spodziewa się klinicznie znaczących interakcji lekowych między składnikami produktu Stribild a następującymi produktami leczniczymi: entekawir, famcyklowir, famotydyna, omeprazol, rybawiryna i sertralina.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym / antykoncepcja mężczyzn i kobiet

Podczas stosowania produktu Stribild konieczne jest stosowanie skutecznej metody antykoncepcji (patrz punkt 4.5).

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane (mniej niż 300 kobiet w ciąży) dotyczące stosowania produktu Stribild u kobiet w okresie ciąży. Dane otrzymane z dużej liczby (ponad 1000 zakończonych ciąż) zastosowań produktu w okresie ciąży nie wskazują jednak, że emtrycytabina i dizoproksyl tenofowiru wywołują wady rozwojowe lub działają szkodliwie na płód/norodka.

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Leczenie kobicystatem i elwitegrawirem w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje zmniejszenie ekspozycji na elwitegrawir (patrz punkt 5.2). Stężenie kobicystatu zmniejsza się i może nie zapewniać wystarczającego wzmocnienia. Znaczne zmniejszenie ekspozycji na elwitegrawir może powodować niepowodzenie wirusologiczne i zwiększone ryzyko przeniesienia zakażenia HIV z matki na dziecko. Dlatego terapii produktem Stribild nie należy rozpoczynać podczas ciąży, a u kobiet, które zajądą w ciążę w trakcie terapii produktem Stribild, należy ją zastąpić alternatywnym schematem leczenia (patrz punkt 4.4).

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy elwitegrawir lub kobicystat przenikają do mleka ludzkiego. Wykazano, że emtrycytabina i tenofowir przenikają do mleka ludzkiego. W badaniach na zwierzętach wykazano, że elwitegrawir, kobicystat i tenofowir przenikają do mleka. Brak wystarczających informacji dotyczących wpływu elwitegrawiru, kobicystatu, emtrycytabiny i dizoprosylu tenofowiru na organizm noworodków i (lub) dzieci. Dlatego produkt Stribild nie powinien być stosowany w okresie karmienia piersią.

W celu uniknięcia przeniesienia wirusa HIV na niemowlę zaleca się, by kobiety zakażone wirusem HIV nie karmiły niemowląt piersią.

Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu produktu Stribild na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu elwitegrawiru, kobicystatu, emtrycytabiny ani dizoprosylu tenofowiru na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Stribild nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże należy poinformować pacjentów, że podczas leczenia produktem Stribild zgłaszano przypadki zawrotów głowy, zmęczenia i bezsenności.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi, które uważa się, że mają możliwy lub prawdopodobny związek z produktem Stribild w badaniach klinicznych w okresie 144 tygodni z udziałem dorosłych pacjentów dotychczas nieleczonych, były nudności (16%) i biegunka (12%).

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi produktu Stribild w badaniach klinicznych w okresie 48 tygodni z udziałem dorosłych pacjentów ze zmniejszonym mianem wirusa były nudności (3% do 5%) oraz zmęczenie (6%).

U pacjentów otrzymujących dizoprosyl tenofowiru rzadko zgłaszano zaburzenia czynności nerek, niewydolność nerek i niezbyt częste przypadki zaburzenia czynności kanalikula bliższego nerki (w tym zespół Fanconiego), czasami prowadzące do zmian w obrębie kości (rzadko przyczyniających się do złamań). U pacjentów otrzymujących produkt Stribild zaleca się monitorowanie czynności nerek (patrz punkt 4.4).

Przerwanie stosowania produktu Stribild u pacjentów zakażonych równocześnie HIV i HBV może być związane z ciężkim zaostrzeniem zapalenia wątroby (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane, mające związek z produktem Stribild, zgłaszane podczas badań klinicznych III fazy GS-US-236-0102 i GS-US-236-0103 oraz działania niepożądane związane z leczeniem emtrycytabiną i dizoprosylem tenofowiru, na podstawie doświadczenia z badań klinicznych oraz po wprowadzeniu do obrotu w zastosowaniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi zostały wymienione poniżej w tabeli 2 zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz największą obserwowaną częstością występowania. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstości występowania określone są jako bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$).

Tabela 2: Podsumowanie tabelaryczne działań niepożądanych związanych z produktem Stribild, na podstawie doświadczenia z badań klinicznych III fazy GS-US-236-0102 i GS-US-236-0103 oraz działań niepożądanych związanych z leczeniem emtrycytabiną i dizoproksylem tenofowiru, na podstawie doświadczenia z badań klinicznych oraz po wprowadzeniu do obrotu w zastosowaniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi

Częstość występowania	Działanie niepożądane
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego:</i>	
Często:	neutropenia ¹
Niezbyt często:	niedokrwistość ^{1,2}
<i>Zaburzenia układu immunologicznego:</i>	
Często:	reakcje uczuleniowe ¹
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:</i>	
Bardzo często:	hipofosfatemia ^{1,3}
Często:	hiperglikemia ¹ , hipertrójglicydemia ¹ , zmniejszenie apetytu
Niezbyt często:	hipokaliemia ^{1,3}
Rzadko:	kwasicza mleczanowa ¹
<i>Zaburzenia psychiczne:</i>	
Często:	bezsennność, niezwykle sny
Niezbyt często:	myśli samobójcze i próby samobójcze (u pacjentów z depresją lub chorobą psychiczną w wywiadzie), depresja
<i>Zaburzenia układu nerwowego:</i>	
Bardzo często:	ból głowy, zawroty głowy
<i>Zaburzenia żołądka i jelit:</i>	
Bardzo często:	biegunka, wymioty, nudności
Często:	zwiększona aktywność amylazy, w tym amylazy trzustkowej ¹ , zwiększona aktywność lipazy w surowicy ¹ , ból brzucha, niestrawność, zaparcia, rozdęcie brzucha ¹ , wzdęcia
Niezbyt często:	zapalenie trzustki ¹
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:</i>	
Często:	zwiększona aktywność aminotransferaz ¹ , hiperbilirubinemia ¹
Rzadko:	stłuszczenie wątroby ¹ , zapalenie wątroby ¹
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:</i>	
Bardzo często:	wysypka
Często:	wysypka pęcherzykowo-pęcherzowa ¹ , wysypka krostkowa ¹ , wysypka plamkowo-grudkowa ¹ , świąd ¹ , pokrzywka ¹ , przebarwienie skóry (nadmierna pigmentacja) ^{1,2}
Niezbyt często:	obrzęk naczynioruchowy ¹
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:</i>	
Bardzo często:	zwiększona aktywność kinazy kreatynowej ¹
	Często zmniejszona gęstość mineralna kości
Niezbyt często:	rabdomioliza ^{1,3} , osłabienie mięśni ^{1,3}
Rzadko:	rozmiękanie kości (objawiające się bólem kości i rzadko przyczyniające się do złamań) ^{1,3,5} , miopatia ^{1,3}
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych:</i>	
Często:	zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi ⁴
Niezbyt często:	niewydolność nerek ⁴ , zaburzenia czynności kanalikula bliższego nerki, w tym nabyty zespół Fanconiego ⁴ , białkomocz
Rzadko:	ostra martwica kanalików nerkowych ¹ , zapalenie nerek (w tym ostre śródmiąższowe zapalenie nerek) ^{1,5} , moczówka prosta pochodzenia nerkowego ¹
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:</i>	
Bardzo często:	astenia ¹
Często:	ból ¹ , zmęczenie

¹ To działanie niepożądane nie było obserwowane podczas badań klinicznych III fazy dotyczących stosowania produktu Stribild, ale stwierdzono je podczas badań klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu, dla emtrycytabiny lub dizoproksylu tenofowiru stosowanego z innymi lekami przeciwretrowirusowymi.

² Gdy emtrycytabiną podawano dzieciom i młodzieży, często występowała u nich niedokrwistość, a bardzo często przebarwienie skóry (nadmierna pigmentacja).

³ To działanie niepożądane może wystąpić jako następstwo zaburzeń czynności kanalikula bliższego nerki. Jeśli takie zaburzenia nie występują, uznaje się, że to działanie niepożądane nie jest związane przyczynowo z dizoproksylem tenofowiru.

⁴ Szczegółowe informacje, patrz punkt 4.8, Opis wybranych działań niepożądanych.

⁵ To działanie niepożądane stwierdzono podczas nadzoru po wprowadzeniu do obrotu, dla emtrycytabiny lub dizoprosylu tenofowiru, ale nie było obserwowane w randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych z zastosowaniem emtrycytabiny z udziałem dorosłych ani w badaniach klinicznych z zastosowaniem emtrycytabiny z udziałem dzieci i młodzieży zakażonych HIV, ani w randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych, ani w programie rozszerzonego dostępu (ang. *expanded access program*, EAP) do dizoprosylu tenofowiru. Kategorię częstości występowania oszacowano za pomocą obliczeń statystycznych na podstawie łącznej liczby pacjentów otrzymujących emtrycytabinę w randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych (n = 1 563) lub dizoprosyl tenofowiru w randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych i w programie rozszerzonego dostępu (n = 7 319).

Opis wybranych działań niepożądanych

Niewydolność nerek

Po przerwaniu stosowania dizoprosylu tenofowiru zwykle obserwowano ustąpienie lub zmniejszenie zaburzeń czynności kanalik bliźszego nerki. Jednak u niektórych pacjentów wartość klirensu kreatyniny pozostała zmniejszona mimo przerwania stosowania dizoprosylu tenofowiru. Pacjenci z ryzykiem niewydolności nerek (w tym pacjenci, u których od początku istniały czynniki ryzyka zaburzeń czynności nerek, pacjenci z zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV oraz pacjenci równocześnie otrzymujący produkty lecznicze o działaniu nefrotoksycznym) są narażeni na zwiększone ryzyko niepełnego przywrócenia czynności nerek mimo przerwania stosowania dizoprosylu tenofowiru (patrz punkt 4.4).

W badaniach klinicznych nad produktem Stribild trwających 144 tygodnie, 13 (1,9%) pacjentów z grupy leczonej produktem Stribild (n = 701) i 8 (2,3%) pacjentów z grupy leczonej ATV/r+FTC/ dizoprosylem tenofowiru (n = 355) przerwało stosowanie badanego leku ze względu na działanie niepożądane dotyczące nerek. Spośród tych przypadków przerwania stosowania, 7 w grupie leczonej produktem Stribild i 1 w grupie leczonej ATV/r+FTC/ dizoprosylem tenofowiru wystąpiły w ciągu pierwszych 48 tygodni. Rodzaje działań niepożądanych dotyczących nerek obserwowane podczas stosowania produktu Stribild odpowiadały wcześniejszym doświadczeniom z zastosowaniem dizoprosylu tenofowiru. U 4 (0,6%) pacjentów, którzy otrzymywali produkt Stribild, wyniki badań laboratoryjnych odpowiadały zaburzeniom czynności kanalik bliźszego nerki, co doprowadziło do przerwania stosowania produktu Stribild w ciągu pierwszych 48 tygodni. Od 48. tygodnia do 144. tygodnia nie zgłaszano żadnych dodatkowych przypadków zaburzeń czynności kanalik bliźszego nerki. U 2 z tych 4 pacjentów niewydolność nerek (tj. oszacowany klirens kreatyniny poniżej 70 ml/min) występowała na początku badania. Wyniki badań laboratoryjnych u tych 4 pacjentów z potwierdzonymi zaburzeniami czynności kanalik bliźszego nerki poprawiły się bez następstw klinicznych po przerwaniu stosowania produktu Stribild, ale zaburzenia te nie całkowicie ustąpiły u wszystkich pacjentów. U 3 (0,8%) pacjentów, którzy otrzymywali ATV/r+FTC/ dizoprosyl tenofowiru, wyniki badań laboratoryjnych odpowiadały zaburzeniom czynności kanalik bliźszego nerki, co doprowadziło do przerwania stosowania ATV/r+FTC/ dizoprosylu tenofowiru po 96. tygodniu (patrz punkt 4.4).

Wykazano, że kobicystat będący składnikiem produktu Stribild zmniejsza oszacowany klirens kreatyniny wskutek hamowania kanalikowego wydzielania kreatyniny bez wpływu na czynność kłębuszków nerek. W badaniach GS-US-236-0102 i GS-US-236-0103 zmniejszenie oszacowanego klirensu kreatyniny nastąpiło w początkowym okresie leczenia produktem Stribild, po czym uległo stabilizacji. Średnia zmiana oszacowanego współczynnika przesączania kłębuszkowego (ang. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR) metodą Cockcrofta-Gaulta po 144 tygodniach leczenia wynosiła $-14,0 \pm 16,6$ ml/min w przypadku produktu Stribild, $-1,9 \pm 17,9$ ml/min w przypadku EFV/FTC/ dizoprosylu tenofowiru i $-9,8 \pm 19,4$ ml/min w przypadku ATV/r + FTC/ dizoprosylu tenofowiru.

Kwasica mleczanowa

Zgłaszano przypadki kwasicy mleczanowej występującej podczas stosowania dizoprosylu tenofowiru w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi. Pacjenci z czynnikami predysponującymi, tacy jak pacjenci ze zdekompensowaną chorobą wątroby lub pacjenci przyjmujący jednocześnie leki o znanym działaniu wywołującym kwasicę mleczanową, są narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkiej kwasicy mleczanowej podczas leczenia dizoprosylem tenofowiru, w tym zgon.

Parametry metaboliczne

Podczas leczenia przeciwtretowirusowego może zwiększyć się masa ciała oraz stężenie lipidów i glukozy we krwi (patrz punkt 4.4).

Zespół reaktywacji immunologicznej

U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem odporności, na początku stosowania CART może dojść do reakcji zapalnych na niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne. Odnotowano również wystąpienie zaburzeń autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby), jednak czas do ich wystąpienia jest bardziej zmienny i zdarzenia te mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia (patrz punkt 4.4).

Martwica kości

Przypadki martwicy kości odnotowano głównie u pacjentów z ogólnie znanymi czynnikami ryzyka, zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV lub poddanych długotrwałemu stosowaniu CART. Częstość występowania tych przypadków jest nieznana (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Badania z produktem Stribild

Bezpieczeństwo stosowania produktu Stribild u 50 uprzednio nieleczonych pacjentów z grupy młodzieży w wieku od 12 do < 18 lat zakażonych HIV-1 było oceniane przez 48 tygodni w badaniu klinicznym prowadzonym metodą otwartej próby (GS-US-236-0112, patrz punkt 5.1). W badaniu tym stwierdzono, że profil bezpieczeństwa produktu Stribild był podobny do obserwowanego u dorosłych (patrz punkt 4.8, *Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych*). Wśród 50 pacjentów z grupy młodzieży otrzymujących produkt Stribild, średnia wartość BMD zwiększyła się od wartości początkowej do wartości w tygodniu 48., o +0,68% dla lędźwiowego odcinka kręgosłupa i o +0,77% dla całego ciała oprócz głowy. Średnia zmiana w stosunku do wartości początkowej wskaźnika Z BMD (skorygowanej dla wzrostu i wieku) w tygodniu 48. wyniosła -0,09 dla lędźwiowego odcinka kręgosłupa i -0,12 dla całego ciała oprócz głowy.

Badania z emtrycytabiną

Ocena działań niepożądanych emtrycytabiny opiera się na trzech badaniach z udziałem dzieci i młodzieży (n = 169), w których uprzednio nieleczeni (n = 123) lub leczeni (n = 46) pacjenci zakażeni HIV w wieku od 4 miesięcy do 18 lat byli leczeni emtrycytabiną w skojarzeniu z innymi lekami przeciwtretowirusowymi. Oprócz działań niepożądanych obserwowanych u dorosłych, w badaniach klinicznych u dzieci i młodzieży częściej niż u dorosłych występowały niedokrwistość (9,5%) i przebarwienie skóry (31,8%) (patrz punkt 4.8, *Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych*).

Badania z dizoproksylem tenofowiru

Ocena działań niepożądanych dizoproksylu tenofowiru opiera się na dwóch randomizowanych badaniach (badania GS-US-104-0321 i GS-US-104-0352) z udziałem 184 dzieci i młodzieży zakażonych HIV-1 (w wieku od 2 do < 18 lat) otrzymujących dizoproksyl tenofowiru (n = 93) lub placebo/aktywny komparator (n = 91) w skojarzeniu z innymi lekami przeciwtretowirusowymi przez 48 tygodni (patrz punkt 5.1). Działania niepożądane obserwowane u dzieci i młodzieży otrzymujących dizoproksyl tenofowiru były zgodne z działaniami obserwowanymi u dorosłych w badaniach klinicznych z dizoproksylem tenofowiru (patrz punkt 4.8, *Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych* i 5.1).

U dzieci i młodzieży zaobserwowano zmniejszenie wartości BMD. U młodzieży zakażonej HIV-1 (w wieku od 12 do < 18 lat) wartości wskaźnika Z BMD obserwowane u uczestników badania otrzymujących dizoproksyl tenofowiru były mniejsze niż obserwowane u uczestników badania otrzymujących placebo. U dzieci zakażonych HIV-1 (w wieku od 2 do 15 lat) wartości wskaźnika Z BMD obserwowane u uczestników badania, którym leczenie zmieniono na dizoproksyl tenofowiru, były mniejsze niż u uczestników badania kontynuujących leczenie schematem zawierającym stawudynę lub zydowudynę (patrz punkty 4.4 i 5.1).

W badaniu GS-US-104-0352, 89 dzieci i młodzieży z medianą wieku 7 lat (zakres od 2 do 15 lat) otrzymywało dizoproksyl tenofowiru przez okres o medianie 331 tygodni. Ośmiu z 89 pacjentów (9,0%) przerwało leczenie badanym lekiem z powodu zdarzeń niepożądanych dotyczących nerek. U pięciu pacjentów (5,6%) wyniki badań laboratoryjnych odpowiadały zaburzeniom czynności kanalikula bliższego nerki; 4 z tych pacjentów przerwało leczenie dizoproksylem tenofowiru. U siedmiu pacjentów szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego (GFR) był w zakresie od 70 do 90 ml/min/1,73 m². Spośród nich, u 3 pacjentów doszło do klinicznie znaczącego zmniejszenia szacowanego GFR podczas leczenia; parametr ten uległ poprawie po odstawieniu dizoproksylu tenofowiru.

Brak wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Nie zaleca się stosowania produktu Stribild w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.2).

Inne szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z niewydolnością nerek

Ponieważ dizoproksyl tenofowiru może powodować nefrotoksyczność, zaleca się ściśle monitorowanie czynności nerek u wszystkich dorosłych z niewydolnością nerek leczonych produktem Stribild (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.2). Nie zaleca się stosowania produktu Stribild u dzieci i młodzieży z niewydolnością nerek (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zaostrzenie zapalenia wątroby po zaprzestaniu leczenia

U pacjentów zakażonych HIV z równoczesnym zakażeniem HBV po zaprzestaniu leczenia stan kliniczny i wyniki badań laboratoryjnych wskazywały objawy zapalenia wątroby (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania, należy obserwować pacjenta w celu wykrycia objawów toksyczności (patrz punkt 4.8), a w razie konieczności zastosować standardowe postępowanie wspomagające.

Nie ma swoistego antidotum na przedawkowanie produktu Stribild. Ponieważ elwitegrawir i kobicystat w wysokim stopniu wiążą się z białkami osocza, jest mało prawdopodobne, że elwitegrawir i kobicystat można znacząco usunąć za pomocą hemodializy lub dializy otrzewnowej. Do 30% dawki emtrycytabiny i około 10% dawki tenofowiru można usunąć za pomocą hemodializy. Nie wiadomo, czy emtrycytabina lub tenofowir mogą zostać usunięte za pomocą dializy otrzewnowej.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego; połączenia leków przeciwwirusowych stosowanych w leczeniu HIV. Kod ATC: J05AR09

Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

Elwitegrawir jest inhibitorem transferu łańcucha integrazy (ang. *integrase strand transfer inhibitor*, INSTI) HIV-1. Integraza to enzym kodowany przez HIV-1, konieczny do replikacji wirusa.

Hamowanie integrazy zapobiega integracji DNA HIV-1 do genomowego DNA gospodarza, blokując tworzenie się prowirusa HIV-1 i szerzenie zakażenia wirusowego.

Kobicystat jest selektywnym inhibitorem cytochromu P450 należącym do podrodziny CYP3A. Hamowanie przez kobicystat metabolizmu odbywającego się za pośrednictwem CYP3A zwiększa ekspozycję układową substratów CYP3A, takich jak elwitegrawir, których biodostępność jest ograniczona, a okres półtrwania jest skrócony przez metabolizm zależny od CYP3A.

Emtrycytabina jest nukleozydowym analogiem cytydyny. Dizoproksyl tenofowiru w warunkach *in vivo* ulega przemianie do tenofowiru – analogu monofosforanu nukleozydu (nukleotydu) – monofosforanu adenozy. Zarówno emtrycytabina, jak i tenofowir działają wybiórczo na ludzkiego wirusa niedoboru odporności (HIV-1 i HIV-2) oraz wirusa zapalenia wątroby typu B.

Emtrycytabina i tenofowir ulegają fosforylacji przez enzymy komórkowe, tworząc odpowiednio trójfosforan emtrycytabiny i dwufosforan tenofowiru. Badania *in vitro* wykazały, że zarówno emtrycytabina jak i tenofowir mogą ulegać pełnej fosforylacji, gdy znajdują się równocześnie w komórkach. Trójfosforan emtrycytabiny oraz dwufosforan tenofowiru hamują kompetycyjnie odwrotną transkryptazę HIV-1, co powoduje zakończenie łańcucha DNA.

Zarówno trójfosforan emtrycytabiny, jak i dwufosforan tenofowiru są słabymi inhibitorami występujących u ssaków polimeraz DNA, a w warunkach *in vitro* oraz *in vivo* brak było dowodów na toksyczny wpływ na mitochondria.

Działanie przeciwwirusowe *in vitro*

Skojarzenie dwulekowe i skojarzenie trójlekowe elwitegrawiru, emtrycytabiny i tenofowiru ma działanie synergistyczne w hodowli komórkowej. Przeciwwirusowe działanie synergistyczne elwitegrawiru, emtrycytabiny i tenofowiru utrzymywało się podczas badania w obecności kobicystatu. W żadnym z tych skojarzeń nie zaobserwowano działania antagonistycznego.

Działanie przeciwwirusowe elwitegrawiru na laboratoryjne i kliniczne izolaty HIV-1 oceniano na komórkach limfoblastoidalnych, monocytach i (lub) makrofagach i limfocytach krwi obwodowej, przy czym wartości 50% stężenia skutecznego (EC₅₀) znajdowały się w zakresie od 0,02 do 1,7 nM. Elwitegrawir wykazywał działanie przeciwwirusowe w hodowli komórkowej na HIV-1 podtypu A, B, C, D, E, F, G i O (wartości EC₅₀ w zakresie od 0,1 do 1,3 nM) i działanie na HIV-2 (wartość EC₅₀ 0,53 nM).

Kobicystat nie ma wykrywalnego działania przeciwko HIV i nie antagonizuje ani nie nasila działań przeciwwirusowych elwitegrawiru, emtrycytabiny lub tenofowiru.

Działanie przeciwwirusowe emtrycytabiny na laboratoryjne i kliniczne izolaty HIV-1 oceniano na liniach komórek limfoblastoidalnych, linii komórek MAGI-CCR5 i komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej. Wartości EC₅₀ dla emtrycytabiny znajdowały się w zakresie od 0,0013 do 0,64 µM. Emtrycytabina wykazywała działanie przeciwwirusowe w hodowli komórkowej na HIV-1 podtypu A, B, C, D, E, F i G (wartości EC₅₀ w zakresie od 0,007 do 0,075 µM) i działanie swoiste dla poszczególnych szczepów na HIV-2 (wartości EC₅₀ w zakresie od 0,007 do 1,5 µM).

Działanie przeciwwirusowe tenofowiru na laboratoryjne i kliniczne izolaty HIV-1 oceniano na liniach komórek limfoblastoidalnych, pierwotnych monocytach i (lub) makrofagach i limfocytach krwi obwodowej. Wartości EC₅₀ dla tenofowiru znajdowały się w zakresie od 0,04 do 8,5 µM. Tenofowir wykazywał działanie przeciwwirusowe w hodowli komórkowej na HIV-1 podtypu A, B, C, D, E, F, G i O (wartości EC₅₀ w zakresie od 0,5 do 2,2 µM) i działanie swoiste dla poszczególnych szczepów na HIV-2 (wartości EC₅₀ w zakresie od 1,6 do 5,5 µM).

Oporność

W hodowli komórkowej

W warunkach *in vitro* oraz w HIV-1 od niektórych pacjentów obserwowano oporność na emtrycyabinę lub tenofowir ze względu na rozwój substytucji M184V lub M184I w odwrotnej transkryptazie, prowadzącej do oporności na emtrycyabinę, lub substytucji K65R w odwrotnej transkryptazie, prowadzącej do oporności na tenofowir. Ponadto, substytucja K70E w odwrotnej transkryptazie HIV-1 została klinicznie wyselekcjonowana przez dizoproksyl tenofowiru i jest ona przyczyną zmniejszonej wrażliwości na niskim poziomie na abakawir, emtrycyabinę, tenofowir i lamiwudynę.

Wirusy odporne na emtrycyabinę z substytucją M184V/I były odporne krzyżowo na lamiwudynę, lecz zachowały wrażliwość na dydanozynę, stawudynę, tenofowir i zydowudynę. Substytucja K65R może być również wyselekcjonowana przez abakawir, stawudynę lub dydanozynę i jest ona przyczyną zmniejszonej wrażliwości na te leki oraz na lamiwudynę, emtrycyabinę i tenofowir. Należy unikać stosowania dizoproksylu tenofowiru u pacjentów zakażonych szczepami HIV-1 zawierającymi substytucję K65R.

U pacjentów zakażonych HIV-1, wirusy z 3 lub więcej mutacjami związanymi z analogami tymidyny (ang. *thymidine-analogue associated mutations*, TAM), w tym mutacje odwrotnej transkryptazy M41L lub L210W, wykazywały zmniejszoną wrażliwość na dizoproksyl tenofowiru.

W hodowli komórkowej wyselekcjonowano izolaty HIV-1 o zmniejszonej wrażliwości na elwitegrawir. Zmniejszona wrażliwość na elwitegrawir była najczęściej związana z substytucjami integrazy T66I, E92Q i Q148R. Dodatkowe substytucje integrazy wyselekcjonowane w hodowli komórek obejmowały H51Y, F121Y, S147G, S153Y, E157Q i R263K. HIV-1 z wyselekcjonowanymi raltegrawirem substytucjami T66A/K, Q148H/K i N155H wykazał oporność krzyżową na elwitegrawir. Pierwotne mutacje powodujące oporność na raltegrawir/elwitegrawir nie mają wpływu na wrażliwość na dolutegrawir w warunkach *in vitro* jako pojedyncze mutacje, a dodatkowa obecność wtórnych mutacji (z wyjątkiem Q148) również nie prowadzi do istotnych wielokrotności zmian w badaniach z mutantami ukierunkowanymi na lokalizację.

Nie można stwierdzić rozwoju oporności HIV-1 *in vitro* na kobicystat ze względu na brak aktywności przeciwwirusowej.

Znaczną oporność krzyżową stwierdzono pomiędzy większością opornych na elwitegrawir izolatów HIV-1 a raltegrawirem oraz między opornymi na emtrycyabinę izolatami a lamiwudyną. U pacjentów z niepowodzeniem leczenia produktem Stribild, u których występował HIV-1 z powstałą na skutek substytucji opornością na produkt Stribild, wirusy były wrażliwe na wszystkie leki z grupy PI, NNRTI oraz na większość innych leków z grupy NRTI.

Pacjenci dotychczas nieleczeni przeciwretrowirusowo

W analizie zbiorczej danych pacjentów dotychczas nieleczonych przeciwretrowirusowo, którzy otrzymywali produkt Stribild w badaniach III fazy GS-US-236-0102 i GS-US-236-0103 do 144. tygodnia, genotypowanie przeprowadzono na izolatach HIV-1 z osocza wszystkich pacjentów z potwierdzonym niepowodzeniem wirusologicznym lub z wiremią RNA HIV-1 > 400 kopii/ml w chwili niepowodzenia wirusologicznego, w 48. tygodniu, w 96. tygodniu, w 144. tygodniu lub w czasie wcześniejszego zaprzestania leczenia badanym lekiem. Do 144. tygodnia stwierdzono rozwój 1 lub większej liczby pierwotnych substytucji, związanych z opornością na elwitegrawir, emtrycyabinę lub tenofowir u 18 z 42 pacjentów z poddanymi ocenie danymi genotypowymi z porównania izolatów na początku badania i w chwili niepowodzenia leczenia produktem Stribild (2,6%, 18/701 pacjentów). Spośród tych 18 pacjentów z rozwojem oporności wirusa, u 13 wystąpił on do 48. tygodnia, u 3 wystąpił on między 48. tygodniem a 96. tygodniem, a u 2 wystąpił on między 96. tygodniem a 144. tygodniem leczenia. Występujące substytucje to M184V/I (n = 17) i K65R (n = 5) w odwrotnej transkryptazie i E92Q (n = 9), N155H (n = 5), Q148R (n = 3), T66I (n = 2) i T97A (n = 1) w integracie. Inne substytucje w integracie, które wystąpiły dodatkowo do substytucji pierwotnej oporności na INSTI, z tego każda w pojedynczych przypadkach, to H51Y, L68V, G140C,

S153A, E157Q i G163R. U większości pacjentów, u których rozwinęły się substytucje oporności na elwitegrawir, rozwinęły się substytucje oporności zarówno na emtrycyabinę, jak i na elwitegrawir. Z analiz fenotypowych izolatów od pacjentów należących do grupy poddanej analizie oporności wynika, że u 13 pacjentów (31%) występowały izolaty HIV-1 o zmniejszonej wrażliwości na elwitegrawir, u 17 pacjentów (40%) występowała zmniejszona wrażliwość na emtrycyabinę, a u 2 pacjentów (5%) występowała zmniejszona wrażliwość na tenofowir.

W badaniu GS-US-236-0103 u 27 pacjentów leczonych produktem Stribild z obecną na początku badania substytucją K103N w odwrotnej transkryptazie HIV-1, związanej z NNRTI, leczenie przeciwwirusowe przebiegło z powodzeniem (82% w 144. tygodniu) podobnie jak w ogólnej populacji (78%) i nie pojawiła się oporność HIV-1 na elwitegrawir, emtrycyabinę lub tenofowir.

Pacjenci ze zmniejszonym mianem wirusa

Nie zidentyfikowano pojawienia się oporności na produkt Stribild w badaniach klinicznych z udziałem pacjentów ze zmniejszonym mianem wirusa, u których leczenie zmieniono ze schematu zawierającego inhibitor proteazy wzmocniony rytonawirem (PI+RTV) (badanie GS-US-236-0115), NNRTI (badanie GS-US-236-0121) lub raltegrawir (RAL) (badanie GS-US-236-0123).

Dwudziestu pacjentów z tych badań, u których leczenie zmieniono na produkt Stribild, miało związaną z NNRTI substytucję K103N w ich historycznym genotypie przed rozpoczęciem początkowej terapii przeciwretrowirusowej. U osiemnastu z tych 20 pacjentów zmniejszone miano wirusa utrzymywało się przez 48 tygodni. Z powodu naruszenia protokołu dwóch pacjentów z RNA HIV-1 < 50 kopii/ml z historycznymi substytucjami K103N przerwało wcześniej leczenie.

Doświadczenie kliniczne

Skuteczność produktu Stribild u zakażonych HIV-1 dorosłych pacjentów dotychczas nieleczonych opiera się na analizach danych z 144 tygodni prowadzenia 2 randomizowanych, podwójnie zaślepionych, aktywnie kontrolowanych badań III fazy GS-US-236-0102 i GS-US-236-0103 (n = 1 408). Skuteczność produktu Stribild u zakażonych HIV-1 dorosłych pacjentów ze zmniejszonym mianem wirusa opiera się na analizie danych z 48 tygodni z dwóch randomizowanych, otwartych badań (badania GS-US-236-0115 i GS-US-236-0121) i prowadzonego z jedną grupą, otwartego badania (badanie GS-US-236-0123) (n = 910; 628 otrzymujących produkt Stribild).

Zakażeni HIV-1 dorośli pacjenci dotychczas nieleczeni

W badaniu GS-US-236-0102 dotychczas nieleczeni przeciwretrowirusowo dorośli pacjenci zakażeni HIV-1 otrzymywali raz na dobę Stribild lub raz na dobę skojarzenie ustalonych dawek EFV/FTC/dizoproksylu tenofowiru. W badaniu GS-US-236-0103 dotychczas nieleczeni przeciwretrowirusowo dorośli pacjenci zakażeni HIV-1 otrzymywali raz na dobę Stribild lub atazanawir wzmocniony rytonawirem (ATV/r) oraz skojarzenie ustalonych dawek emtrycytabiny (FTC)/dizoproksylu tenofowiru. W obu badaniach po 48 tygodniach dokonano oceny odsetka odpowiedzi wirusologicznej w obu leczonych grupach. Odpowiedź wirusologiczną określono jako uzyskanie niewykrywalnego miana wirusa (RNA HIV-1 < 50 kopii/ml, analiza stanu w danej chwili).

Tabele 3 i 4 przedstawiają charakterystykę na początku badania i wyniki leczenia odpowiednio w obu badaniach GS-US-236-0102 i GS-US-236-0103.

Tabela 3: Charakterystyka demograficzna i początkowa dotychczas nieleczonych przeciwretrowirusowo dorosłych pacjentów zakażonych HIV-1 w badaniach GS-US-236-0102 i GS-US-236-0103

	Badanie GS-US-236-0102		Badanie GS-US-236-0103	
	Stribild n = 348	EFV/FTC/ dizoproksyl tenofowiru n = 352	Stribild n = 353	ATV/r + FTC/dizoproksyl tenofowiru n = 355
Charakterystyka demograficzna				
Średni wiek w latach (zakres)	38,0 (18-67)		38,0 (19-72)	
Płeć				
Mężczyzna	89%		90%	
Kobieta	11%		10%	
Pochodzenie etniczne				
Rasa biała	63%		74%	
Rasa czarna /afroamerykańska	28%		17%	
Rasa azjatycka	2%		5%	
Inna	7%		4%	
Początkowa charakterystyka choroby ^a				
Średnie początkowe miano RNA HIV-1 w osoczu (zakres) log ₁₀ kopii/ml	4,8 (2,6-6,5)		4,8 (1,7-6,6)	
Odsetek pacjentów z mianem wirusa > 100 000 kopii/ml	33		40	
Średnia początkowa liczba komórek CD4+ (zakres), x 10 ⁶ komórek/l	386 (3-1 348)		370 (5-1 132)	
Odsetek pacjentów z liczbą komórek CD4+ < 200 komórek/mm ³	13		13	

a W obu badaniach stratyfikowano pacjentów według początkowego miana RNA HIV-1.

Tabela 4: Wyniki randomizowanego leczenia przeciwwirusowego w badaniach GS-US-236-0102 i GS-US-236-0103 w tygodniu 48. (analiza stanu w danej chwili)^a i tygodniu 144.^b

	Tydzień 48				Tydzień 144			
	Badanie GS-US-236-0102		Badanie GS-US-236-0103		Badanie GS-US-236-0102		Badanie GS-US-236-0103	
	Stribild n = 348	EFV/ FTC/ dizoproksyl tenofowiru n = 352	Stribild n = 353	ATV/r + FTC/ dizoproksyl tenofowiru n = 355	Stribild n = 348	EFV/ FTC/ dizoproksyl tenofowiru n = 352	Stribild n = 353	ATV/r + FTC/ dizoproksyl tenofowiru n = 355
Powodzenie leczenia przeciwwirusowego RNA HIV-1 < 50 kopii/ml	88%	84%	90%	87%	80%	75%	78%	75%
Różnica w leczeniu	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%)	
Niepowodzenie wirusologiczne^c	7%	7%	5%	5%	7%	10%	8%	7%

	Tydzień 48				Tydzień 144			
	Badanie GS-US-236-0102		Badanie GS-US-236-0103		Badanie GS-US-236-0102		Badanie GS-US-236-0103	
	Stribild n = 348	EFV/ FTC/ dizoproksyl tenofowiru n = 352	Stribild n = 353	ATV/r + FTC/ dizoproksyl tenofowiru n = 355	Stribild n = 348	EFV/ FTC/ dizoproksyl tenofowiru n = 352	Stribild n = 353	ATV/r + FTC/ dizoproksyl tenofowiru n = 355
Brak danych wirusologicznych w przedziale czasowym 48. tygodnia lub 144. tygodnia								
Przerwanie przyjmowania badanego leku z powodu działań niepożądanych lub zgon ^d	3%	5%	3%	5%	6%	8%	6%	8%
Przerwanie przyjmowania badanego leku z innych przyczyn i ostatnio dostępne miano RNA HIV-1 < 50 kopii/ml ^e	2%	3%	2%	3%	5%	7%	8%	9%
Brak danych w danym przedziale, ale pacjent leczony badanym lekiem	0%	0%	0%	0%	1%	0%	1%	1%

a Przedział czasowy 48. tygodnia znajduje się między dniem 309 a 378 (włącznie).

b Przedział czasowy 144. tygodnia znajduje się między dniem 967 a 1 050 (włącznie).

c Obejmuje pacjentów z mianem wirusa ≥ 50 kopii/ml w przedziale czasowym 48. tygodnia lub 144. tygodnia, pacjentów, którzy wcześniej przerwali leczenie ze względu na brak lub utratę skuteczności, pacjentów, którzy przerwali leczenie z przyczyn innych niż działanie niepożądane, zgon lub brak lub utrata skuteczności i w chwili przerwania leczenia mieli miano wirusa ≥ 50 kopii/ml.

d Obejmuje pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu działania niepożądanego lub zgonu w dowolnej chwili od dnia 1 do końca badania, jeżeli spowodowało to brak danych wirusologicznych dotyczących leczenia w określonym przedziale czasowym.

e Obejmuje pacjentów, którzy przerwali leczenie z przyczyn innych niż działanie niepożądane, zgon lub brak lub utrata skuteczności, np. wycofanie zgody, zaprzestanie pojawiania się na wizytach kontrolnych, itp.

Produkt Stribild spełnił kryteria równoważności w osiągnięciu miana RNA HIV-1 < 50 kopii/ml w porównaniu z efawirenzem/emtrycytabiną/dizoproksylem tenofowiru oraz w porównaniu z atazanawirem/rytonawirem + emtrycytabiną/dizoproksylem tenofowiru.

W badaniu GS-US-236-0102 średnie zwiększenie liczby komórek CD4+ w stosunku do wartości początkowej w 48. tygodniu wynosiło 239 komórek/mm³ u pacjentów leczonych produktem Stribild i 206 komórek/mm³ u pacjentów leczonych EFV/FTC/dizoproksylem tenofowiru. W 144. tygodniu średnie zwiększenie liczby komórek CD4+ w stosunku do wartości początkowej wynosiło 321 komórek/mm³ u pacjentów leczonych produktem Stribild i 300 komórek/mm³ u pacjentów leczonych EFV/FTC/dizoproksylem tenofowiru. W badaniu GS-US-236-0103 średnie zwiększenie liczby komórek CD4+ w stosunku do wartości początkowej w 48. tygodniu wynosiło 207 komórek/mm³ u pacjentów leczonych produktem Stribild i 211 komórek/mm³ u pacjentów leczonych ATV/r+FTC/dizoproksylem tenofowiru. W 144. tygodniu średnie zwiększenie liczby komórek CD4+ w stosunku do wartości początkowej wynosiło 280 komórek/mm³ u pacjentów leczonych produktem Stribild i 293 komórki/mm³ u pacjentów leczonych ATV/r+FTC/dizoproksylem tenofowiru.

Zakażeni HIV-1 pacjenci ze zmniejszonym mianem wirusa

W badaniu GS-US-236-0115 i badaniu GS-US-236-0121 pacjenci musieli otrzymywać pierwszy lub drugi schemat leczenia przeciwretrowirusowego bez niepowodzenia wirusologicznego w wywiadzie, nie mieli aktualnie lub w przeszłości oporności na składniki przeciwretrowirusowe produktu Stribild i musiała występować u nich supresja podczas stosowania PI+RTV lub NNRTI w skojarzeniu z FTC/dizoproksylem tenofowiru (RNA HIV-1 < 50 kopii/ml) przez co najmniej sześć miesięcy przed badaniem przesiewowym. Pacjenci byli przydzieleni losowo w stosunku 2:1 do zmiany leczenia na produkt Stribild lub otrzymywania nadal początkowego schematu leczenia przeciwretrowirusowego (PSLP) przez 48 tygodni. W badaniu GS-US-236-0115, wskaźniki powodzenia wirusologicznego wynosiły: Stribild 93,8% (272 na 290 pacjentów); PSLP 87,1% (121 na 139 pacjentów). Średnie zwiększenie liczby komórek CD4+ w stosunku do wartości początkowej w 48. tygodniu wynosiło 40 komórek/mm³ u pacjentów leczonych produktem Stribild i 32 komórki/mm³ u pacjentów leczonych PI+RTV+FTC/dizoproksylem tenofowiru. W badaniu GS-US-236-0121, wskaźniki powodzenia wirusologicznego wynosiły: Stribild 93,4% (271 na 290 pacjentów) i PSLP 88,1% (126 na 143 pacjentów). Średnie zwiększenie liczby komórek CD4+ w stosunku do wartości początkowej w 48. tygodniu wynosiło 56 komórek/mm³ u pacjentów leczonych produktem Stribild i 58 komórek/mm³ u pacjentów leczonych NNRTI+FTC/dizoproksylem tenofowiru.

W badaniu GS-US-236-0123 pacjenci musieli wcześniej otrzymywać tylko RAL w skojarzeniu z FTC/dizoproksylem tenofowiru jako pierwszy schemat leczenia przeciwretrowirusowego przez co najmniej sześć miesięcy. Pacjenci musieli mieć trwałą supresję przez co najmniej sześć miesięcy przed zakwalifikowaniem do badania, nie mieć aktualnie lub w przeszłości oporności na składniki przeciwretrowirusowe produktu Stribild i mieć RNA HIV-1 < 50 kopii/ml w badaniu przesiewowym. Wszystkich 48 pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę produktu Stribild, miało nadal supresję (RNA HIV-1 < 50 kopii/ml) do 48. tygodnia. Średnie zwiększenie liczby komórek CD4+ w stosunku do wartości początkowej w 48. tygodniu wynosiło 23 komórki/mm³.

Dzieci i młodzież

Badania z produktem Stribild

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Stribild u uprzednio nieleczonych pacjentów z grupy młodzieży zakażonych HIV-1 (w wieku od 12 do mniej niż 18 lat) oparta jest na analizie 48-tygodniowych danych z badania GS-US-236-0112 z jedną grupą, prowadzonego metodą otwartej próby (n = 50). Średni wiek pacjentów wynosił 15 lat (zakres od 12 do 17), 70% pacjentów było płci męskiej, 68% rasy czarnej, a 28% pochodzenia azjatyckiego. Na początku leczenia średnia wartość RNA HIV-1 w osoczu wynosiła 4,60 log₁₀ kopii/ml, średnia liczba komórek CD4+ wynosiła 399 komórek/mm³ (zakres od 133 do 734), a średni odsetek CD4+ wynosił 20,9% (zakres od 4,5% do 41,1%). U 20% początkowa wartość RNA HIV-1 w osoczu wynosiła > 100 000 kopii/ml.

W tygodniu 48. 44 z 50 (88%) pacjentów z grupy młodzieży leczonych produktem Stribild osiągnęło wartość RNA HIV-1 < 50 kopii/ml, a 4 pacjentów > 50 kopii/ml; 1 pacjent przerwał leczenie badanym lekiem, a dla 1 brak było wartości wirerii w tygodniu 48. Średnie zmniejszenie wartości RNA HIV-1 wyniosło -3,16 log₁₀ kopii/ml, a średnie zwiększenie liczby komórek CD4+ wyniosło 229 komórek/mm³. Do tygodnia 48. nie stwierdzono wystąpienia oporności na produkt Stribild.

Badania z emtrycyabiną

Większość pacjentów z grupy noworodków i niemowląt oraz dzieci w wieku powyżej 4 miesięcy, otrzymujących emtrycyabinę osiągnęła lub utrzymała całkowitą supresję RNA HIV-1 w osoczu przez 48 tygodni (89% pacjentów osiągnęło ≤ 400 kopii/ml, a 77% osiągnęło ≤ 50 kopii/ml).

Badania z dizoproksylem tenofowiru

W badaniu GS-US-104-0321, 87 uprzednio leczonych pacjentów zakażonych HIV-1 w wieku od 12 do < 18 lat było leczonych dizoproksylem tenofowiru (n = 45) lub placebo (n = 42) w skojarzeniu z optymalnym schematem podstawowym (ang. *optimised background regimen*, OBR) przez 48 tygodni. Z powodu ograniczeń tego badania, nie wykazano przewagi dizoproksylu tenofowiru nad placebo dla wartości RNA HIV-1 w osoczu w tygodniu 24.

U pacjentów otrzymujących dizoprosyl tenofowiru lub placebo, średnia początkowa wartość wskaźnika Z BMD kręgosłupa lędźwiowego wynosiła, odpowiednio, -1,004 i -0,809, a średnia początkowa wartość wskaźnika Z BMD całego ciała, odpowiednio, -0,866 i -0,584. Średnie zmiany wartości wskaźnika Z BMD w tygodniu 48. (zakończenie podwójnie zaślepionej fazy badania) wynosiły -0,215 i -0,165 dla wartości wskaźnika Z BMD kręgosłupa lędźwiowego oraz -0,254 i -0,179 dla wartości wskaźnika Z BMD całego ciała w grupie otrzymującej, odpowiednio, dizoprosyl tenofowiru oraz placebo. Średni wskaźnik zwiększenia BMD był mniejszy w grupie otrzymującej dizoprosyl tenofowiru w porównaniu do grupy otrzymującej placebo. W tygodniu 48. u sześciu pacjentów z grupy młodzieży otrzymującej dizoprosyl tenofowiru i jednego pacjenta z grupy młodzieży otrzymującej placebo wystąpiło znaczące zmniejszenie wartości BMD kręgosłupa lędźwiowego (zdefiniowane jako zmniejszenie > 4%). Wśród 28 pacjentów otrzymujących dizoprosyl tenofowiru przez 96 tygodni, wartość wskaźnika Z BMD zmniejszyła się o -0,341 dla kręgosłupa lędźwiowego i -0,458 dla całego ciała.

W badaniu GS-US-104-0352, 97 uprzednio leczonych pacjentów w wieku od 2 do < 12 lat z trwałą supresją wirerii podczas leczenia schematem zawierającym stawudynę lub zydowudynę, zostało zrandomizowanych do zmiany stawudyny lub zydowudyny na dizoprosyl tenofowiru (n = 48) lub do kontynuacji początkowego schematu leczenia (n = 49) przez 48 tygodni. W tygodniu 48. 83% pacjentów z grupy otrzymującej dizoprosyl tenofowiru i 92% pacjentów z grupy otrzymującej stawudynę lub zydowudynę uzyskało miano RNA HIV-1 < 400 kopii/ml. Różnica odsetków pacjentów, którzy utrzymali wiramię < 400 kopii/ml w tygodniu 48. wynikała głównie z większej liczby przypadków przerwania leczenia w grupie otrzymującej dizoprosyl tenofowiru. Po wyłączeniu brakujących danych, 91% pacjentów z grupy otrzymującej dizoprosyl tenofowiru i 94% pacjentów z grupy otrzymującej stawudynę lub zydowudynę uzyskało miano RNA HIV-1 < 400 kopii/ml w tygodniu 48.

U dzieci i młodzieży zaobserwowano zmniejszenie wartości BMD. U pacjentów otrzymujących dizoprosyl tenofowiru lub stawudynę, lub zydowudynę, średnia początkowa wartość wskaźnika Z BMD kręgosłupa lędźwiowego wynosiła, odpowiednio, -1,034 i -0,498, a średnia początkowa wartość wskaźnika Z BMD całego ciała wynosiła, odpowiednio, -0,471 i -0,386. Średnie zmiany w tygodniu 48. (zakończenie randomizowanej fazy badania) wynosiły 0,032 i 0,087 dla wartości wskaźnika Z BMD kręgosłupa lędźwiowego oraz -0,184 i -0,027 dla wartości wskaźnika Z BMD całego ciała, w grupie otrzymującej, odpowiednio, dizoprosyl tenofowiru i stawudynę lub zydowudynę. Średni wskaźnik zwiększenia masy kostnej lędźwiowego odcinka kręgosłupa w tygodniu 48. był podobny w grupie otrzymującej dizoprosyl tenofowiru i w grupie otrzymującej stawudynę lub zydowudynę. Zwiększenie masy kostnej całego ciała było mniejsze w grupie otrzymującej dizoprosyl tenofowiru niż w grupie otrzymującej stawudynę lub zydowudynę. Znaczące zmniejszenie (> 4%) wartości BMD lędźwiowego odcinka kręgosłupa w tygodniu 48. wystąpiło u jednego pacjenta otrzymującego dizoprosyl tenofowiru i nie wystąpiło u żadnego pacjenta leczonego stawudyną lub zydowudyną. Wartość wskaźnika Z BMD zmniejszyła się o -0,012 dla lędźwiowego odcinka kręgosłupa i o -0,338 dla całego ciała u 64 pacjentów leczonych dizoprosylem tenofowiru przez 96 tygodni. Wartość wskaźnika Z BMD nie była korygowana względem wzrostu ani masy ciała.

W badaniu GS-US-104-0352 8 z 89 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży (9,0%) otrzymujących dizoprosyl tenofowiru przerwało leczenie badanym lekiem z powodu zdarzeń niepożądanych dotyczących nerek. U pięciu pacjentów (5,6%) wyniki badań laboratoryjnych odpowiadały zaburzeniom czynności kanalikula bliższego nerki; 4 z tych pacjentów przerwało leczenie dizoprosylem tenofowiru (mediana okresu ekspozycji na dizoprosyl tenofowiru wynosiła 331 tygodni).

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Stribild u dzieci w wieku poniżej 12 lat (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym produktu Stribild z pożywieniem pacjentom zakażonym HIV-1 zaobserwowano maksymalne stężenia w osoczu dla elwitegrawiru 4 godziny po podaniu, dla kobicystatu 3 godziny po podaniu, dla emtrycytabiny 3 godziny po podaniu, a dla tenofowiru 2 godziny po szybkim przekształceniu dizoproksylu tenofowiru. Średnie wartości C_{max} , AUC_{tau} i C_{trough} w stanie stacjonarnym (wartość średnia $\pm$ SD) po wielokrotnym podaniu produktu Stribild pacjentom zakażonym HIV-1 wynosiły odpowiednio $1,7 \pm 0,39$ $\mu\text{g/ml}$, $23 \pm 7,5$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ i $0,45 \pm 0,26$ $\mu\text{g/ml}$ dla elwitegrawiru, co stanowi iloraz hamowania ~ 10 (stosunek C_{trough} : IC_{95} po korekcji względem wiązania się z białkami HIV-1 typu dzikiego). Średnie wartości C_{max} , AUC_{tau} i C_{trough} w stanie stacjonarnym (wartość średnia $\pm$ SD) wynosiły odpowiednio $1,1 \pm 0,40$ $\mu\text{g/ml}$, $8,3 \pm 3,8$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ i $0,05 \pm 0,13$ $\mu\text{g/ml}$ dla kobicystatu, $1,9 \pm 0,5$ $\mu\text{g/ml}$, $13 \pm 4,5$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ i $0,14 \pm 0,25$ $\mu\text{g/ml}$ dla emtrycytabiny oraz $0,45 \pm 0,16$ $\mu\text{g/ml}$, $4,4 \pm 2,2$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ i $0,1 \pm 0,08$ $\mu\text{g/ml}$ dla tenofowiru.

W porównaniu z warunkami na czczo podawanie produktu Stribild z lekkim posiłkiem (~ 373 kcal, 20% tłuszczu) lub posiłkiem o dużej zawartości tłuszczu (~ 800 kcal, 50% tłuszczu) prowadziło do zwiększenia ekspozycji na elwitegrawir i tenofowir. W przypadku elwitegrawiru C_{max} i AUC wzrosły przy lekkim posiłku odpowiednio o 22% i 36%, a przy posiłku o dużej zawartości tłuszczu o 56% i 91%. C_{max} i AUC tenofowiru wzrosły odpowiednio o 20% i 25% przy lekkim posiłku, podczas gdy wartość C_{max} nie ulegała zmianie, a AUC wzrosła o 25% przy posiłku o dużej zawartości tłuszczu. Ekspozycja na kobicystat nie uległa zmianie przy lekkim posiłku i chociaż doszło do niewielkiego zmniejszenia wartości C_{max} i AUC odpowiednio o 24% i 18% przy posiłku o dużej zawartości tłuszczu, nie stwierdzono różnic w jego działaniu podnoszącym moc farmakologiczną elwitegrawiru. Ekspozycja na emtrycytabinę nie uległa zmianie przy lekkim posiłku ani przy posiłku o dużej zawartości tłuszczu.

Dystrybucja

Elwitegrawir wiąże się z białkami osocza ludzkiego w 98-99% i jest to niezależne od stężenia leku poza zakresem od 1 ng/ml do 1 600 ng/ml. Stosunek stężenia leku w osoczu do stężenia we krwi wynosi średnio 1,37. Kobicystat wiąże się z białkami osocza ludzkiego w 97-98% i stosunek stężenia leku w osoczu do stężenia we krwi wynosi średnio 2.

Po podaniu dożylnym objętość dystrybucji emtrycytabiny i tenofowiru wynosiła odpowiednio około 1 400 ml/kg i 800 ml/kg. Po doustnym podaniu emtrycytabiny lub dizoproksylu tenofowiru, emtrycytabina i tenofowir ulegają rozmieszczeniu w całym organizmie. W warunkach *in vitro* stopień wiązania się emtrycytabiny z białkami osocza ludzkiego wynosił $< 4\%$ i był niezależny od stężenia w zakresie 0,02 do 200 $\mu\text{g/ml}$. Przy maksymalnym stężeniu w osoczu stosunek stężenia leku w osoczu do stężenia we krwi wynosił średnio $\sim 1,0$, a stosunek stężenia leku w nasieniu do stężenia w osoczu wynosił średnio $\sim 4,0$. Stopień wiązania się tenofowiru z białkami osocza lub surowicy w warunkach *in vitro* wynosił mniej niż odpowiednio 0,7 i 7,2% w zakresie stężeń tenofowiru od 0,01 do 25 $\mu\text{g/ml}$.

Metabolizm

Elwitegrawir ulega metabolizmowi oksydacyjnemu za pośrednictwem CYP3A (główny szlak) i ulega glukuronidacji przez enzymy UGT1A1/3 (wtórny szlak). Po podaniu doustnym wzmocnionego elwitegrawiru znakowanego ^{14}C , elwitegrawir był dominującą substancją w osoczu, stanowiącą $\sim 94\%$ radioaktywności we krwi krążącej. Stężenia metabolitów aromatycznej i alifatycznej hydroksylacji lub glukuronidacji były bardzo małe, miały znacznie mniejszą aktywność przeciwko HIV i nie mają wpływu na ogólną aktywność przeciwwirusową elwitegrawiru.

Kobicystat jest metabolizowany drogą utleniania za pośrednictwem CYP3A i (lub) CYP2D6 i nie ulega glukuronidacji. Po podaniu doustnym kobicystatu znakowanego ^{14}C , niezmieniony kobicystat w osoczu stanowił 99% radioaktywności we krwi krążącej.

Badania *in vitro* wskazują, że emtrycytabina nie jest inhibitorem enzymów CYP450 u człowieka. Po podaniu emtrycytabiny znakowanej ^{14}C , odzyskano pełną dawkę emtrycytabiny w moczu (~ 86%) i kale (~ 14%). 13% dawki odzyskano w moczu w postaci trzech domniemyanych metabolitów. Biotransformacja emtrycytabiny obejmuje utlenianie reszty tiolowej do diastereoizomerów 3'-sulfotlenku (~ 9% dawki) oraz glukuronidację prowadzącą do powstania 2'-O-glukuronidu (~ 4% dawki). Nie rozpoznano innych metabolitów.

W badaniach w warunkach *in vitro* ustalono, że ani dizoprosyl tenofowiru, ani tenofowir nie stanowią substratów dla enzymów CYP450. Ponadto w stężeniach znacznie większych (około 300-krotnie) niż obserwowane w warunkach *in vivo* tenofowir nie hamował w warunkach *in vitro* metabolizmu leku zachodzącego za pośrednictwem któregośkolwiek z głównych ludzkich izoenzymów CYP450 biorących udział w metabolizmie leku (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1 lub CYP1A1/2). Dizoprosyl tenofowiru nie miał wpływu na żaden z izoenzymów CYP450 z wyjątkiem CYP1A1/2, gdzie stwierdzono niewielkie (6%), lecz statystycznie znaczące zmniejszenie metabolizmu substratu CYP1A1/2.

Eliminacja

Po podaniu doustnym elwitegrawiru znakowanego ^{14}C wzmocnionego rytonawirem, 94,8% dawki odzyskano w kale, co się pokrywa z eliminacją wątrobowo-żółciową elwitegrawiru; 6,7% podanej dawki było wydalone z moczem. Mediana końcowego okresu półtrwania elwitegrawiru w osoczu po podaniu produktu Stribild wynosi około 12,9 godziny.

Po podaniu doustnym kobicystatu znakowanego ^{14}C , 86% i 8,2% dawki odzyskano odpowiednio w kale i w moczu. Mediana końcowego okresu półtrwania kobicystatu w osoczu po podaniu produktu Stribild wynosi około 3,5 godziny i związana z nim ekspozycja na kobicystat zapewnia wartość C_{trough} elwitegrawiru 10-krotnie przewyższającą IC_{95} po korekcji względem wiązania się z białkami HIV-1 typu dzikiego.

Emtrycytabina jest wydalana głównie przez nerki z całkowitym odzyskiem dawki wydalonej z moczem (około 86%) oraz kałem (około 14%). Trzyście procent dawki emtrycytabiny zostało odzyskane w moczu w postaci trzech metabolitów. Ogólnoustrojowy klirens emtrycytabiny wynosił średnio 307 ml/min. Po podaniu doustnym okres półtrwania eliminacji emtrycytabiny wynosi około 10 godzin.

Tenofowir jest wydalany głównie przez nerki, zarówno poprzez przesączanie, jak system aktywnego transportu kanalikowego (ludzki nośnik anionów organicznych [ang. *human organic anion transporter*, hOAT1]), przy czym po podaniu dożylnym 70-80% dawki jest wydalone w postaci niezmięnionej z moczem. Pozorny klirens tenofowiru wynosił średnio około 307 ml/min. Klirens nerkowy szacuje się na około 210 ml/min, co przewyższa szybkość przesączania kłębuszkowego. Oznacza to, że czynne wydalanie kanalikowe stanowi ważną składową eliminacji tenofowiru. Po podaniu doustnym okres półtrwania eliminacji tenofowiru wynosi około 12 do 18 godzin.

Osoby w podeszłym wieku

Nie dokonano oceny farmakokinetyki elwitegrawiru, kobicystatu, emtrycytabiny i tenofowiru u osób w podeszłym wieku (powyżej 65 lat).

Płeć

Nie wykryto istotnych klinicznie różnic związanych ze stosowaniem elwitegrawiru wzmocnionego kobicystatem, emtrycytabiny i dizoprosylu tenofowiru w farmakokinetyce ze względu na płeć.

Pochodzenie etniczne

Nie wykryto istotnych klinicznie różnic związanych ze stosowaniem elwitegrawiru wzmocnionego kobicytatem, emtrycytabiny i dizoproksylu tenofowiru w farmakokinetyce ze względu na pochodzenie etniczne.

Dzieci i młodzież

Ekspozycja na elwitegrawir i tenofowir u młodzieży w wieku od 12 do < 18 lat, która otrzymywała produkt Stribild w badaniu GS-US-236-0112 była, odpowiednio, o 30% i 37% większa w porównaniu z historyczną grupą kontrolną dorosłych pacjentów. Wartość ekspozycji na tenofowir była zgodna z zakresem wartości obserwowanym w schematach zawierających dizoproksyl tenofowiru i wzmacniany inhibitor proteazy. Wartość ekspozycji na kobicystat i emtrycytabinę u młodzieży w wieku od 12 do < 18 lat była podobna do wartości osiąganych u dorosłych.

Nie określono w pełni farmakokinetyki elwitegrawiru ani kobicystatu u dzieci w wieku < 12 lat.

Niewydolność nerek

Przeprowadzono badanie farmakokinetyki elwitegrawiru wzmocnionego kobicytatem z udziałem pacjentów niezakażonych HIV-1 z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min). Nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w farmakokinetyce elwitegrawiru lub kobicystatu pomiędzy pacjentami z ciężką niewydolnością nerek a osobami zdrowymi. Nie ma konieczności dostosowywania dawki elwitegrawiru lub kobicystatu u pacjentów z niewydolnością nerek. Farmakokinetyka emtrycytabiny i tenofowiru ulega zmianie u pacjentów z niewydolnością nerek. U pacjentów z klirensiem kreatyniny poniżej 50 ml/min lub w krańcowym stadium niewydolności nerek wymagającym dializy zwiększyły się wartości C_{max} i AUC emtrycytabiny i tenofowiru (patrz punkt 4.4).

Niewydolność wątroby

Zarówno elwitegrawir, jak i kobicystat są głównie metabolizowane i wydalone przez wątrobę. Przeprowadzono badanie farmakokinetyki elwitegrawiru wzmocnionego kobicytatem z udziałem pacjentów niezakażonych HIV-1 z umiarkowaną niewydolnością wątroby. Nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w farmakokinetyce elwitegrawiru lub kobicystatu pomiędzy pacjentami z umiarkowaną niewydolnością a osobami zdrowymi. Nie ma konieczności dostosowywania dawki elwitegrawiru lub kobicystatu u pacjentów z lekką lub umiarkowaną niewydolnością wątroby. Nie przeprowadzono badań nad wpływem ciężkiej niewydolności wątroby na farmakokinetykę elwitegrawiru lub kobicystatu. Nie badano farmakokinetyki emtrycytabiny u pacjentów z niewydolnością wątroby; jednakże emtrycytabina nie jest w znacznym stopniu metabolizowana przez enzymy wątrobowe, więc skutki niewydolności wątroby powinny być ograniczone. Nie stwierdzono klinicznie istotnych zmian farmakokinetyki tenofowiru u pacjentów z niewydolnością wątroby. Z tego względu u pacjentów z niewydolnością wątroby nie jest konieczne dostosowanie dawki dizoproksylu tenofowiru.

Równoczesne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B i (lub) wirusem zapalenia wątroby typu C

Nie oceniono w pełni farmakokinetyki emtrycytabiny i dizoproksylu tenofowiru u pacjentów równocześnie zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu B i (lub) C. Ograniczone dane z analizy farmakokinetyki populacji ($n = 24$) wykazały, że równoczesne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B i (lub) C nie miało klinicznie znaczącego wpływu na narażenie na wzmocniony elwitegrawir.

Ciąża i okres poporodowy

Wyniki zgłoszone w prospektywnym badaniu (IMPAACT P1026s) wskazują, że leczenie schematami zawierającymi kobicystat i elwitegrawir podczas ciąży powoduje zmniejszenie ekspozycji na elwitegrawir i kobicystat (tabela 5).

Tabela 5: Zmiany parametrów farmakokinetycznych z badania IMPAACT P1026s elwitegrawiru i kobicystatu u kobiet otrzymujących schematy zawierające kobicystat i elwitegrawir w drugim i trzecim trymestrze ciąży w porównaniu ze sparowanymi danymi z okresu poporodowego

Porównanie ze sparowanymi danymi z okresu poporodowego, n	Średnia % zmiana parametrów farmakokinetycznych elwitegrawiru ^a			Średnia % zmiana parametrów farmakokinetycznych kobicystatu ^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 = drugi trymestr; 3T = trzeci trymestr; PP = okres poporodowy

a porównania parami

b P<0,10 w porównaniu z okresem poporodowym

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Uzyskano ujemny wynik dla elwitegrawiru w teście mutagenności bakteryjnej *in vitro* (test Ames) i ujemny wynik w teście mikrojądrowym *in vivo* u szczura w dawkach do 2 000 mg/kg. W teście aberracji chromosomalnych w warunkach *in vitro* uzyskano ujemny wynik dla elwitegrawiru z aktywacją metaboliczną, jednakże bez aktywacji zaobserwowano niejednoznaczne odpowiedzi.

Kobicystat nie wykazywał działania mutagennego lub klastogennego w standardowych badaniach genotoksyczności. Badania *ex vivo* na królikach i *in vivo* na psach wskazują, że kobicystat w stężeniu, co najmniej 11-krotnie większym niż w przypadku ekspozycji u człowieka w zalecanej dawce dobowej 150 mg, wykazuje niewielką zdolność do wydłużania odcinka QT i może nieznacznie wydłużyć odcinek PR oraz obniżyć czynność lewej komory serca. W badaniu klinicznym z udziałem 35 zdrowych osób, wyniki badań echokardiograficznych przeprowadzonych na początku badania i po otrzymaniu 150 mg kobicystatu raz na dobę, przez co najmniej 15 dni nie wykazały klinicznie istotnych zmian w czynności lewej komory serca.

Badania toksyczności reprodukcyjnej na szczurach i królikach z zastosowaniem kobicystatu nie wykazały wpływu na przebieg kojarzenia zwierząt, płodność, ciążę lub parametry płodu. Zaobserwowano jednak u szczurów zwiększony stopień utrat ciąży po zagnieżdżeniu zarodka i zmniejszenie masy ciała płodów związane ze znacznym zmniejszeniem masy ciała matki po zastosowaniu w dawce 125 mg/kg/dobę.

Długoterminowe badania rakotwórczości podawanego doustnie elwitegrawiru i kobicystatu nie wykazały działania rakotwórczego u myszy i szczurów.

Dane niekliniczne dotyczące emtrycytabiny, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Dane niekliniczne dotyczące dizoproksylu tenofowiru, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, genotoksyczności, rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Wyniki uzyskane w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym, przeprowadzonych na szczurach, psach i małpach, gdzie narażenie było większe lub równe narażeniu występującemu w warunkach klinicznych i mogące mieć znaczenie w praktyce klinicznej, obejmowały zmiany w nerkach i kościach oraz zmniejszenie stężenia fosforanów w surowicy. Toksyczne oddziaływanie na kościec rozpoznano jako rozmiękanie kości (małpy) oraz zmniejszoną gęstość mineralną kości (szczury i psy). Badania toksycznego wpływu na rozrodczość, przeprowadzone na szczurach i królikach, nie wykazały wpływu na przebieg kojarzenia zwierząt, płodność, ciążę ani parametry płodu. Jednak dizoproksyl tenofowiru zmniejszał wskaźnik żywotności i masę ciała młodych w badaniu toksyczności około- i poporodowej podczas stosowania w dawkach toksycznych dla matki.

Substancje czynne elwitegrawir, kobicystat i dizoproksyl tenofowiru są trwałe w środowisku.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Kroskarmeloza sodowa (E468)
Hydroksypropyloceluloza (E463)
Laktoza (w postaci jednowodnej)
Magnezu stearynian (E572)
Celuloza mikrokrystaliczna (E460)
Krzemionka (E551)
Sodu laurylosiarczan

Otoczka

Indygotyna, lak aluminiowy (E132)
Makrogol 3350 (E1521)
Alkohol poliwinylowy (częściowo hydrolizowany) (E1203)
Talk (E553b)
Tytanu dwutlenek (E171)
Żółty tlenek żelaza (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią. Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelki wykonane z polietylenu wysokiej gęstości (HDPE), zaopatrzone w polipropylenowe zamknięcie zabezpieczające przed dostępem dzieci, zawierające 30 tabletek powlekanych oraz żel krzemionkowy jako środek osuszający.

Dostępne są następujące wielkości opakowań: tekturowe pudełka zawierające 1 butelkę po 30 tabletek powlekanych i tekturowe pudełka zawierające 90 (3 butelki po 30) tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24 maja 2013
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 kwietnia 2018

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

{MM/RRRR}

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

OZNAKOWANIE BUTELKI I PUDEŁKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Stribild 150 mg/150 mg/200 mg/245 mg tabletki powlekane
elwitegrawir/kobicystat/emtrycytabina/dizoproksyl tenofowiru

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletka powlekana zawiera 150 mg elwitegrawiru, 150 mg kobicystatu, 200 mg emtrycytabiny oraz 245 mg dizoproksylu tenofowiru (co odpowiada 300 mg fumaranu dizoproksylu tenofowiru lub 136 mg tenofowiru).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę – dodatkowe informacje znajdują się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 tabletek powlekanych.

30 tabletek.

90 (3 butelki po 30) tabletek powlekanych.

90 (3 butelki po 30) tabletek.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią. Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlandia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/830/001 30 tabletek powlekanych
EU/1/13/830/002 90 (3 butelki po 30) tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Stribild [Tylko na opakowaniach zewnętrznych]

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora. [Tylko na opakowaniach zewnętrznych]

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC {numer}
SN {numer}
NN {numer}
[Tylko na opakowaniach zewnętrznych]

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Stribild 150 mg/150 mg/200 mg/245 mg tabletki powlekane elwitegrawir/kobicystat/emtrycytabina/dizoproksyl tenofowiru

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakiegokolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Stribild i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Stribild
3. Jak przyjmować lek Stribild
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Stribild
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Stribild i w jakim celu się go stosuje

Lek Stribild zawiera cztery substancje czynne:

- **elwitegrawir**, lek przeciwwirusowy znany jako inhibitor integrazy
- **kobicystat**, zwiększa farmakokinetyczne działania elwitegrawiru
- **emtrycyabinę**, lek przeciwwirusowy znany jako nukleozydowy inhibitor odwrotnej transkryptazy (ang. *nucleoside reverse transcriptase inhibitor*, NRTI)
- **dizoproksyl tenofowiru**, lek przeciwwirusowy znany jako nukleotydowy inhibitor odwrotnej transkryptazy (ang. *nucleotide reverse transcriptase inhibitor*, NtRTI)

Lek Stribild jest jednotabletkowym schematem leczenia stosowanym w terapii osób dorosłych zakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV).

Lek Stribild jest także stosowany w leczeniu młodzieży zakażonej HIV-1 w wieku od 12 do mniej niż 18 lat i masie ciała co najmniej 35 kg, która była już leczona innymi lekami przeciwko HIV, które powodowały działania niepożądane.

Lek Stribild zmniejsza ilość HIV w organizmie pacjenta. Poprawia to układ odpornościowy i zmniejsza ryzyko rozwoju chorób związanych z zakażeniem HIV.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Stribild

Kiedy nie przyjmować leku Stribild

- **Jeśli pacjent ma uczulenie na elwitegrawir, kobicystat, emtrycyabinę, dizoproksyl tenofowiru** lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6 tej ulotki).
- Jeśli pacjent przerwał leczenie jakimkolwiek lekiem zawierającym **dizoproksyl tenofowiru** zgodnie z zaleceniem lekarza, na skutek problemów z czynnością nerek.

- **Jeśli pacjent przyjmuje jeden z następujących leków:**
 - **alfuzosyna** (stosowana w leczeniu powiększonego gruczołu krokowego)
 - **amiodaron, chinidyna** (stosowane w regulacji niemiętarowej pracy serca)
 - **dabigatran** (stosowany w zapobieganiu powstawania i leczeniu zakrzepów krwi)
 - **karbamazepina, fenobarbital, fenytoina** (stosowane w zapobieganiu napadom drgawkowym)
 - **ryfampicyna** (stosowana w zapobieganiu i leczeniu gruźlicy i innych zakażeń)
 - **dihydroergotamina, ergotamina, ergometryna** (stosowane w leczeniu migrenowych bólów głowy)
 - **cyzapryd** (stosowany w leczeniu pewnych problemów żołądkowych)
 - **dziurawiec zwyczajny** (*Hypericum perforatum*, lek ziołowy stosowany w leczeniu depresji i lęku) lub produkty, które go zawierają.
 - **lowastatyna, symwastatyna** (stosowane w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu we krwi)
 - **pimozyd, lurazydon** (stosowane w leczeniu zaburzeń myśli lub emocji)
 - **syildenafil** (stosowany w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego – choroby płuc, która powoduje trudności w oddychaniu)
 - **midazolam** podawany doustnie, **triazolam** (stosowane w celu ułatwienia zasypiania i (lub) zmniejszenia lęku)

→ **Jeśli którykolwiek z powyższych punktów dotyczy pacjenta, nie powinien on przyjmować leku Stribild i powinien natychmiast powiadomić o tym lekarza.**

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Podczas przyjmowania leku Stribild pacjent musi być pod opieką lekarza.

Ten lek nie wyleczy z zakażenia HIV. U osób przyjmujących lek Stribild wciąż mogą rozwijać się zakażenia lub inne choroby mające związek z zakażeniem HIV.

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Stribild należy omówić to z lekarzem:

- **Pacjenci z obecną lub przebytą chorobą nerek** lub, gdy badania świadczą o chorobie nerek. Lekarz uważnie rozważy, czy leczyć pacjenta lekiem Stribild.

Lek Stribild może oddziaływać na nerki. Przed rozpoczęciem leczenia lekarz zleci przeprowadzenie badań krwi, aby ocenić czynność nerek. Również w trakcie leczenia lekarz zleci przeprowadzanie badań krwi, aby kontrolować czynność nerek.

Leku Stribild na ogół nie stosuje się łącznie z innymi lekami, które mogą oddziaływać szkodliwie na nerki (patrz Lek Stribild a inne leki). Jeżeli nie można tego uniknąć, lekarz będzie częściej kontrolował czynność nerek.

- **Jeśli pacjent choruje na osteoporozę**, miał w przeszłości złamanie kości lub ma problemy z kośćmi.

Schorzenia kości (objawiające się jako utrzymujący się lub nasilający się ból kości oraz czasami prowadzące do złamań) mogą również wystąpić z powodu uszkodzenia komórek kanalików nerkowych (patrz punkt 4, *Możliwe działania niepożądane*). Jeśli u pacjenta wystąpi ból kości lub złamania, należy o tym poinformować lekarza.

Dizoproksyl tenofowiru może również powodować utratę masy kostnej.

Ogólnie, długoterminowy wpływ dizoproksylu tenofowiru na zdrowie kości oraz ryzyko wystąpienia złamania w przyszłości u pacjentów dorosłych oraz u dzieci i młodzieży jest niepewny.

- **Pacjenci, u których występują lub w przeszłości występowały choroby wątroby, w tym zapalenie wątroby.** Pacjenci z chorobami wątroby, w tym z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C, przyjmujący leki przeciwretrowirusowe, są narażeni na podwyższone ryzyko ciężkich i mogących zakończyć się śmiercią działań niepożądanych dotyczących wątroby. U pacjentów chorych na zapalenie wątroby typu B lekarz ustali najbardziej odpowiedni schemat leczenia.

W przypadku pacjentów chorych na zapalenie wątroby typu B, zaburzenia czynności wątroby mogą się nasilić po przerwaniu przyjmowania leku Stribild. Ważne jest, aby nie przerywać przyjmowania leku Stribild bez uprzedniej konsultacji z lekarzem, patrz punkt 3, Nie przerywać przyjmowania leku Stribild.

- **Pacjenci w wieku powyżej 65 lat.** Nie przeprowadzano badań nad lekiem Stribild u pacjentów powyżej 65 lat. Osoby powyżej tego wieku, którym przepisano lek Stribild, będą pozostawać pod kontrolą lekarską.

→ Jeśli którykolwiek z powyższych punktów dotyczy pacjenta, powinien zwrócić się do lekarza przed przyjęciem leku Stribild.

Podczas przyjmowania leku Stribild

Po rozpoczęciu przyjmowania leku Stribild należy zwracać uwagę na:

- objawy stanu zapalnego lub zakażenia
- schorzenia kości

→ W przypadku zaobserwowania takich objawów należy niezwłocznie powiadomić lekarza.

Dzieci i młodzież

Leku nie należy podawać dzieciom w wieku poniżej 12 lat. Nie badano stosowania leku Stribild u dzieci w wieku poniżej 12 lat i o masie ciała poniżej 35 kg.

Lek Stribild a inne leki

Są pewne leki, których nigdy nie należy przyjmować z lekiem Stribild.

Są one wymienione powyżej w podpunkcie „Kiedy nie przyjmować leku Stribild - Jeśli pacjent przyjmuje jeden z następujących leków”.

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio. Lek Stribild może oddziaływać wzajemnie z innymi lekami. W rezultacie może mieć to wpływ na ilość leku Stribild lub innych leków we krwi. Może to spowodować, że leki nie będą działały prawidłowo lub może nasilić działania niepożądane. W niektórych przypadkach może być konieczne dostosowanie dawki przez lekarza lub sprawdzenie stężenia leków we krwi.

Szczególnie ważne jest, aby zwrócić się do lekarza, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z następujących leków:

- **wszelkie inne leki zawierające:**
 - **dizoproksyl tenofowiru**
 - **alafenamid tenofowiru**
 - **lamiwudynę**
 - **adefowir dipiwoksylu**

- **leki, które mogą uszkodzić nerki**, na przykład:
 - aminoglikozydy (takie jak streptomycyna, neomycyna i gentamycyna), wankomycyna (w zakażeniach bakteryjnych)
 - foskarnet, gancyklowir, cydofowir (w zakażeniach wirusowych)
 - amfoterycyna B, pentamidyna (w zakażeniach grzybiczych)
 - interleukina-2, zwana również aldesleukiną (w leczeniu raka)
 - niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ, do zmniejszenia bólu kości lub mięśni)

Ważne jest także, aby poinformować lekarza, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z następujących rodzajów leków:

- **leki przeciwgrzybicze**, stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych, takie jak:
 - ketokonazol, itrakonazol, worykonazol, flukonazol i pozakonazol
- **leki przeciwwirusowe**, stosowane w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C:
 - ledipaswir/sofosbuwir, sofosbuwir/welpataswir i sofosbuwir/welpataswir/woksylaprewir
- **antybiotyki**, stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych, w tym gruźlicy, zawierające:
 - ryfabutyne, klarytromycynę lub telitromycynę
- **leki przeciwdepresyjne**, stosowane w leczeniu depresji:
 - leki zawierające trazodon lub escitalopram
- **leki uspokajające i nasenne**, stosowane w leczeniu lęku:
 - buspiron, klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam i zolpidem
- **leki immunosupresyjne**, stosowane w celu kontrolowania odpowiedzi układu immunologicznego organizmu po przeszczepie, takie jak:
 - cyklosporyna, sirolimus i takrolimus
- **kortykosteroidy**, w tym:
 - betametazon, budezonid, flutykazon, mometazon, prednizon, triamcynolon.

Leki te są stosowane w leczeniu alergii, astmy, chorób zapalnych jelit, stanów zapalnych skóry, oczu, stawów i mięśni oraz innych stanów zapalnych. Leki te są zazwyczaj przyjmowane doustnie, w postaci inhalacji, wstrzykiwane lub podawane na skórę lub do oka. Jeżeli nie można stosować leków alternatywnych, produkt należy stosować tylko po dokonaniu oceny medycznej i pod warunkiem ścisłej obserwacji pacjenta przez lekarza prowadzącego, w celu wykrycia działań niepożądanych związanych ze stosowaniem kortykosteroidów.
- **leki stosowane w leczeniu cukrzycy**:
 - metformina
- **pigułki antykoncepcyjne**, stosowane w celu zapobiegania ciąży
- **leki na zaburzenia erekcji**, stosowane w leczeniu impotencji, takie jak:
 - syldenafil, tadalafil i wardenafil
- **leki na serce**, takie jak:
 - digoksyna, dyzopiramid, flekainid, lidokaina, meksyletyna, propafenon, metoprolol, tymolol, amlodypina, diltiazem, felodypina, nikardypina, nifedypina i werapamil
- **leki stosowane w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego**:
 - bozentan
- **leki przeciwzakrzepowe**, stosowane w zapobieganiu powstawania i leczeniu zakrzepów krwi, takie jak:
 - warfaryna, edoksaban, apiksaban i rywaroksaban
- **leki rozszerzające oskrzela**, stosowane w leczeniu astmy i innych schorzeń związanych z płucami:
 - salmeterol
- **leki zmniejszające stężenie cholesterolu**, takie jak:
 - rozuwastatyna, atorwastatyna, prawastatyna, fluwastatyna i pitawastatyna
- **leki stosowane w leczeniu dny moczanowej**:
 - kolchicyna

- **leki przeciwplatekcyjne**, stosowane w celu zmniejszenia ryzyka powstania zakrzepów:
 - kłopidogrel
- **leki lub doustne suplementy zawierające składniki mineralne (np. magnez, glin, wapń, żelazo, cynk)**, takie jak:
 - suplementy mineralne, witaminy (w tym suplementy wielowitaminowe), leki zobojętniające sok żołądkowy i leki przeczyszczające

→ W przypadku przyjmowania leków, doustnych suplementów, leków zobojętniających sok żołądkowy lub leków przeczyszczających zawierających składniki mineralne (np. magnez, glin, wapń, żelazo, cynk) należy je przyjąć co najmniej 4 godziny przed lekiem Stribild lub co najmniej 4 godziny po leku Stribild.

→ **Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent przyjmuje wymienione lub jakiekolwiek inne leki.** Leczenia nie wolno przerywać bez skontaktowania się z lekarzem.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

- **Należy niezwłocznie poinformować lekarza, jeśli pacjentka zajdzie w ciążę, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko.** Kobiety w ciąży nie powinny przyjmować leku Stribild. Ilość tego leku we krwi może zmniejszyć się podczas ciąży, co może uniemożliwić jego odpowiednie działanie.
- **Należy stosować skuteczną metodę antykoncepcji** podczas przyjmowania leku Stribild.
- **Podczas przyjmowania leku Stribild nie należy karmić piersią**, ponieważ niektóre substancje czynne tego leku przenikają do mleka u ludzi.
- Nie zaleca się karmienia piersią przez kobiety zakażone wirusem HIV, ponieważ wirusa HIV można przekazać dziecku z mlekiem matki.
- Jeżeli pacjentka karmi piersią lub rozważa karmienie piersią, **powinna jak najszybciej skonsultować się z lekarzem.**

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Stribild może wywoływać zawroty głowy, zmęczenie lub bezsenność. Jeżeli podczas stosowania leku Stribild wystąpią takie objawy, nie prowadzić pojazdów, nie posługiwać się żadnymi narzędziami ani nie obsługiwać żadnych maszyn.

Lek Stribild zawiera laktozę

Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

Lek Stribild zawiera sól

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak przyjmować lek Stribild

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka dla dorosłych oraz młodzieży w wieku od 12 do mniej niż 18 lat i masie ciała co najmniej 35 kg:

- **Jedna tabletka przyjmowana raz na dobę doustnie z pożywieniem.** Nie należy rozgryzać, kruszyć ani dzielić tabletki.

Należy zawsze **przyjmować dawkę zaleconą przez lekarza**. Ma to na celu zapewnienie pełnej skuteczności leku oraz ograniczenie powstawania oporności na lek. Nie należy zmieniać dawki leku dopóki nie zaleci tego lekarz.

W przypadku przyjmowania leków, doustnych suplementów, leków zobojętniających sok żołądkowy lub leków przeczyszczających zawierających składniki mineralne (np. magnez, glin, wapń, żelazo, cynk) należy przyjmować je co najmniej 4 godziny przed lekiem Stribild lub co najmniej 4 godziny po leku Stribild.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Stribild

W przypadku pomyłkowego przyjęcia dawki leku Stribild większej niż zalecana, może być zwiększone ryzyko wystąpienia możliwych działań niepożądanych tego leku (patrz punkt 4, Możliwe działania niepożądane).

Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem lub izbą przyjęć najbliższego szpitala, aby uzyskać poradę. Należy zabrać ze sobą butelkę z tabletkami, aby móc pokazać przyjęty lek.

Pominięcie przyjęcia leku Stribild

Ważne jest, aby nie pomijać żadnej dawki leku Stribild.

Jeżeli pominięto dawkę leku Stribild:

- **w przypadku przypomnienia sobie w ciągu 18 godzin** od normalnej pory przyjmowania leku Stribild, należy jak najszybciej przyjąć tabletkę. Tabletkę należy zawsze przyjmować z pożywieniem. Następną dawkę przyjąć jak zwykle.
- **w przypadku przypomnienia sobie po 18 lub więcej godzinach** od normalnej pory przyjmowania leku Stribild, nie należy przyjmować dawki pominiętej. Należy odczekać i przyjąć następną dawkę z pożywieniem o zwykłej porze.

Jeżeli przed upływem 1 godziny od przyjęcia leku Stribild wystąpią wymioty, należy przyjąć kolejną tabletkę z pożywieniem.

Nie przerywać przyjmowania leku Stribild

Nie przerywać przyjmowania leku Stribild bez konsultacji z lekarzem. Przerwanie przyjmowania leku Stribild może mieć poważny wpływ na odpowiedź pacjenta na przyszłe leczenie. W przypadku przerwania przyjmowania leku Stribild z jakiegokolwiek przyczyny należy skonsultować się z lekarzem przed ponownym rozpoczęciem przyjmowania tabletek Stribild.

Gdy zapasy leku Stribild wyczerpują się, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. Jest to bardzo ważne, ponieważ ilość wirusów może zacząć się zwiększać, jeśli przerwie się stosowanie leku nawet na krótki czas. Choroba może stać się wtedy bardziej oporna na leczenie.

Jest szczególnie ważne, aby pacjenci zakażeni HIV i zapaleniem wątroby typu B nie przerywali przyjmowania leku Stribild bez uprzedniego skonsultowania się z lekarzem. Przez kilka miesięcy od zaprzestania przyjmowania leku może być niezbędne przeprowadzanie badania krwi. U niektórych pacjentów z zaawansowaną chorobą wątroby lub marskością wątroby nie zaleca się przerywania przyjmowania leku, ponieważ może to prowadzić do zaostrzenia wirusowego zapalenia wątroby, co może zagrażać życiu.

→ **Należy natychmiast powiadomić lekarza** o wszelkich nowych lub niezwykłych objawach zauważonych po przerwaniu leczenia, a zwłaszcza tych, które zazwyczaj łączą się z zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B (takich jak zażółcenie skóry lub białek oczu, ciemny kolor moczu przypominający herbatę, jasny kolor stolców, utrata apetytu na kilka dni lub dłużej, nudności lub wymioty, lub ból w okolicy żołądka).

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

W trakcie leczenia zakażenia HIV może wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Jest to częściowo związane z poprawą stanu zdrowia oraz stylem życia, a w przypadku stężenia lipidów we krwi, czasami z samym stosowaniem leków do leczenia zakażenia HIV. Lekarz zleci badanie tych zmian.

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Podczas leczenia zakażenia HIV, nie zawsze można stwierdzić, czy niektóre z działań niepożądanych są spowodowane lekiem Stribild, czy innymi lekami przyjmowanymi w tym samym czasie, czy też samą chorobą HIV.

Możliwe ciężkie działania niepożądane: natychmiast powiadomić lekarza

- **kwasica mleczanowa** (nadmiar kwasu mlekowego we krwi) jest rzadkim, ale potencjalnie zagrażającym życiu działaniem niepożądanym niektórych leków na HIV. Kwasica mleczanowa występuje częściej u kobiet, zwłaszcza jeśli mają nadwagę, oraz u osób z chorobą wątroby. Objawy, które mogą być oznakami kwasicy mleczanowej, to:
 - pogłębiony, szybki oddech
 - znużenie lub senność
 - nudności, wymioty
 - ból brzucha

→ **Jeśli pacjent sądzi, że wystąpiła u niego kwasica mleczanowa, powinien natychmiast skonsultować się z lekarzem.**

- **Objawy stanu zapalnego lub zakażenia.** U niektórych pacjentów w zaawansowanym stadium zakażenia HIV (AIDS), u których występowały zakażenia oportunistyczne (zakażenia występujące u osób z osłabionym układem odpornościowym), oznaki i objawy stanu zapalnego z wcześniejszych zakażeń mogą pojawić się wkrótce po rozpoczęciu leczenia na HIV. Uważa się, że objawy te wynikają z poprawy zdolności organizmu do odpowiedzi odpornościowej, co umożliwia zwalczanie zakażeń, które mogły występować nie dając wyraźnych objawów. Oprócz zakażeń oportunistycznych, po rozpoczęciu przyjmowania leków w ramach leczenia zakażenia HIV mogą również wystąpić zaburzenia autoimmunologiczne (choroby pojawiające się, kiedy układ odpornościowy atakuje zdrowe tkanki organizmu). Mogą one wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia. W przypadku zauważenia jakichkolwiek objawów zakażenia, lub innych objawów, takich jak osłabienie mięśni, osłabienie rozpoczynające się od dłoni i stóp i postępujące w kierunku tułowia, kołatanie serca, drżenie lub nadpobudliwość, należy niezwłocznie powiadomić lekarza, w celu rozpoczęcia koniecznego leczenia.

→ **W razie zauważenia objawów stanu zapalnego lub zakażenia należy niezwłocznie skonsultować się z lekarzem.**

Bardzo częste działania niepożądane

(mogą wystąpić u co najmniej 1 na 10 leczonych pacjentów)

- biegunka
- wymioty
- nudności
- uczucie osłabienia

- ból głowy, zawroty głowy
- wysypka

Badania mogą również wykazać:

- zmniejszenie stężenia fosforanów we krwi
- zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi, co może prowadzić do bólu i osłabienia mięśni

Częste działania niepożądane

(mogą wystąpić u 1 do 10 na 100 leczonych pacjentów)

- zmniejszenie apetytu
- trudności z zasypianiem (*bezsenność*), niezwykle sny
- ból, ból brzucha
- problemy z trawieniem prowadzące do złego samopoczucia po posiłkach (*niestrawność*)
- uczucie rozdęcia brzucha
- zaparcia, wiatry (*wzdęcia*)
- wysypki (w tym czerwone kropki lub plamki, czasem z powstawaniem pęcherzyków i obrzmieniem skóry), które mogą być reakcjami uczuleniowymi, świąd, zmiany w zabarwieniu skóry, w tym ciemne plamy na skórze
- inne reakcje uczuleniowe
- zmęczenie
- utrata masy kostnej

Badania mogą również wykazać:

- małą liczbę białych krwinek (co może być przyczyną zwiększonej podatności na zakażenia)
- zwiększenie stężenia cukru, kwasów tłuszczowych (trójglicerydów), bilirubiny we krwi
- zaburzenia czynności wątroby i trzustki
- zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi

Niezbyt częste działania niepożądane

(mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 leczonych pacjentów)

- myśli samobójcze i próby samobójcze (u pacjentów, u których występowała wcześniej depresja lub problemy psychiczne), depresja
- ból pleców spowodowany zaburzeniem czynności nerek, w tym niewydolność nerek. Lekarz może zalecić wykonanie badań krwi w celu sprawdzenia, czy nerki pracują prawidłowo.
- uszkodzenie komórek kanalików nerkowych
- obrzęk twarzy, warg, języka lub gardła
- ból brzucha spowodowany zapaleniem trzustki
- rozpad komórek mięśni, bóle mięśni lub osłabienie mięśni

Badania mogą również wykazać:

- niedokrwistość (zmniejszenie liczby czerwonych krwinek)
- zmniejszenie stężenia potasu we krwi
- zmiany w wynikach badań moczu

Rzadkie działania niepożądane

(mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1 000 leczonych pacjentów)

- kwasica mleczanowa (patrz Możliwe ciężkie działania niepożądane: natychmiast powiadomić lekarza)
- zażółcenie skóry lub oczu, świąd lub ból w jamie brzusznej spowodowany zapaleniem wątroby
- stłuszczenie wątroby
- zapalenie nerek
- wydalanie dużych ilości moczu oraz uczucie pragnienia (*moczówka prosta pochodzenia nerkowego*)
- rozmiękanie kości (objawiające się bólem kości i czasami prowadzące do złamań)

Wskutek uszkodzenia komórek kanalików nerkowych może dojść do rozpadu mięśni, rozmiękania kości (objawiającego się bólem kości i czasami prowadzącego do złamań), bólu mięśni, osłabienia mięśni i zmniejszenia stężenia potasu lub fosforanów we krwi.

→ Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych, należy skonsultować się z lekarzem.

Inne objawy, które mogą wystąpić w czasie leczenia HIV

Częstość występowania następujących działań niepożądanych jest nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

- **Choroby kości.** U niektórych pacjentów przyjmujących skojarzone leki przeciwretrowirusowe, takie jak lek Stribild, może rozwinąć się choroba kości nazywana *martwicą kości* (obumieranie tkanek kostnych spowodowane brakiem dopływu krwi do kości). Przyjmowanie tego rodzaju leku przez długi czas, przyjmowanie kortykosteroidów, picie alkoholu, bardzo osłabiony układ odpornościowy i nadwaga to niektóre z wielu czynników ryzyka rozwoju tej choroby. Objawy martwicy kości to:
 - sztywność stawów
 - ból stawów (zwłaszcza biodra, kolana lub barku)
 - trudności z poruszaniem

Inne działania u dzieci

- U dzieci otrzymujących emtrycyabinę bardzo często dochodziło do zmiany koloru skóry, w tym:
 - ciemnych plam na skórze.
- U dzieci często występowała mała liczba czerwonych krwinek (niedokrwistość).
 - może to powodować łatwe męczenie się lub duszność u dzieci.

→ W przypadku zaobserwowania takich objawów należy skonsultować się z lekarzem.

→ Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Stribild

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na butelce oraz na pudełku po: {Termin ważności}. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią. Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Stribild

Substancjami czynnymi leku są elwitegrawir, kobicystat, emtrycytabina i dizoproksyl tenofowiru. Każda tabletki powlekana leku Stribild zawiera 150 mg elwitegrawiru, 150 mg kobicystatu, 200 mg emtrycytabiny oraz 245 mg dizoproksylu tenofowiru (co odpowiada 300 mg fumaranu dizoproksylu tenofowiru lub 136 mg tenofowiru).

Pozostałe składniki to:

Rdzeń tabletki:

kroscarmeloza sodowa (E468), hydroksypropyloceluloza (E463), laktoza jednowodna, magnezu stearynian (E572), celuloza mikrokrystaliczna (E460), krzemionka (E551) i sodu laurylosiarczan.

Otoczka:

Indygotyna, lak aluminiowy (E132), makrogol 3350 (E1521), alkohol poliwinylowy (częściowo hydrolizowany) (E1203), talk (E553b), tytanu dwutlenek (E171), żółty tlenek żelaza (E172).

Jak wygląda lek Stribild i co zawiera opakowanie

Tabletki powlekane Stribild mają postać zielonych tabletek w kształcie kapsułek z wytłoczonym na jednej stronie oznakowaniem „GSI”, zaś na drugiej stronie tabletki cyfrą „1” w kwadratowym polu. Lek Stribild dostępny jest w butelkach zawierających 30 tabletek (z osuszającym żelem krzemionkowym, który musi być przechowywany w butelce w celu ochrony tabletek). Osuszający żel krzemionkowy znajduje się w osobnej saszetce lub pojemniku i nie należy go połykać.

Dostępne są następujące wielkości opakowań: tekturowe pudełka zawierające 1 butelkę po 30 tabletek powlekanych lub 90 (3 butelki po 30) tabletek powlekanych. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlandia

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki: <{MM/RRRR}><{miesiąc RRRR}>

Szczególne informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS IV

WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY ZMIANY WARUNKÓW POZWOLENIA (POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących substancji kobicystat / elwitegrawir / emtrycytabina / dizoproksyl tenofowiru, wnioski naukowe przyjęte przez PRAC są następujące:

W świetle dostępnych danych na temat zmniejszenia gęstości mineralnej kości pochodzących z badań klinicznych, literatury naukowej i spontanicznych raportów, komitet PRAC uważa, że związek przyczynowo-skutkowy pomiędzy kobicystatem / elwitegrawirem / emtrycytabiną / dizoproksylem tenofowirem a zmniejszeniem gęstości mineralnej kości jest co najmniej uzasadnioną możliwością. Komitet PRAC uważa także, że aktualnie ostrzeżenia/ środki ostrożności zawarte w punkcie „Wpływ na kości” powinny być dodatkowo wzmocnione. Komitet PRAC uważa, że druki informacyjne produktów leczniczych zawierających kobicystat / elwitegrawir / emtrycytabinę / dizoproksyl tenofowiru należy odpowiednio zmienić.

Komitet CHMP, po zapoznaniu się z zaleceniem komitetu PRAC, zgadza się z ogólnymi wnioskami PRAC i uzasadnieniem zalecenia.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących substancji kobicystat / elwitegrawir / emtrycytabina / dizoproksyl tenofowiru komitet CHMP uznał, że bilans korzyści i ryzyka stosowania produktu leczniczego zawierającego (produktów leczniczych zawierających) jako substancje czynne kobicystat / elwitegrawir / emtrycytabinę / dizoproksyl tenofowiru pozostaje niezmieniony, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Komitet CHMP zaleca zmianę warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu.