

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Stribild 150 mg/150 mg/200 mg/245 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține elvitegravir 150 mg, cobicistat 150 mg, emtricitabină 200 mg și tenofovir disoproxil 245 mg (echivalent cu fumarat de tenofovir disoproxil 300 mg sau tenofovir 136 mg).

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare comprimat conține lactoză (sub formă de monohidrat) 10,4 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

Comprimate filmate în formă de capsulă, de culoare verde, cu dimensiuni de 20 mm x 10 mm, marcate cu „GSI” pe una dintre fețe și cu cifra „1”, încadrată într-un pătrat, pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Stribild este indicat pentru tratamentul infecției cu virusul imunodeficienței umane de tip 1 (HIV-1) la adulți cu vârsta de 18 ani și peste, netratați anterior cu medicamente antiretrovirale sau infectați cu o tulpină de HIV-1 fără mutații cunoscute a fi asociate cu rezistența la oricare dintre cele trei substanțe antiretrovirale din Stribild (vezi pct. 4.2, 4.4 și 5.1).

Stribild este de asemenea indicat pentru tratamentul infecției cu HIV-1 la adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani cu greutatea corporală ≥ 35 kg infectați cu HIV-1 fără mutații cunoscute a fi asociate cu rezistența la oricare dintre cele trei substanțe antiretrovirale din Stribild și care au prezentat toxicități care exclud utilizarea altor scheme de tratament care nu conțin tenofovir disoproxil (vezi pct. 4.2, 4.4 și 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie început sub supravegherea unui medic cu experiență în tratarea infecției cu HIV.

Doze

Adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, cu greutatea de cel puțin 35 kg: Un comprimat administrat o dată pe zi, cu alimente.

Dacă pacientul omite o doză de Stribild și trec mai puțin de 18 ore de la momentul când aceasta trebuia administrată, pacientul trebuie să ia Stribild cât mai curând posibil, cu alimente și apoi să revină la schema de administrare normală. Dacă un pacient omite o doză de Stribild și trec mai mult de 18 ore de la momentul când aceasta trebuia administrată și este aproape momentul la care trebuie să ia următoarea doză, pacientul nu trebuie să mai ia doza omisă și trebuie numai să respecte schema de administrare obișnuită.

Dacă pacientul prezintă vărsături în interval de 1 oră de la administrarea Stribild, trebuie să ia un alt comprimat.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu există date disponibile care să permită efectuarea unor recomandări privind dozele la pacienții în vârstă de peste 65 ani (vezi pct. 4.4 și 5.1). Stribild trebuie administrat cu precauție la pacienții vârstnici (vezi pct. 4.4).

Adulți cu insuficiență renală

Nu trebuie inițiată administrarea Stribild la pacienții cu o valoare a clearance-ului creatininei sub 70 ml/min (vezi pct. 4.4 și 5.2). Vezi pct. 4.4 referitor la inițierea tratamentului cu Stribild la pacienții cu o valoare a clearance-ului creatininei sub 90 ml/min.

Administrarea Stribild trebuie întreruptă dacă valoarea clearance-ului creatininei scade sub 50 ml/min în timpul tratamentului, deoarece pentru emtricitabină și tenofovir disoproxil este necesară ajustarea intervalului dintre doze, iar aceasta nu poate fi realizată atunci când se administrează comprimatul combinat, conținând doze fixe (vezi pct. 4.4 și 5.2). Vezi pct. 4.4 referitor la pacienții cu o valoare a clearance-ului creatininei care scade sub 70 ml/min în timpul tratamentului cu Stribild.

Copii și adolescenți cu insuficiență renală

Utilizarea Stribild nu este recomandată la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani cu insuficiență renală (vezi pct. 4.4).

Insuficiența hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei de Stribild la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (clasa A conform clasificării Child-Pugh) sau moderată (clasa B conform clasificării Child-Pugh). Stribild nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică severă (clasa C conform clasificării Child-Pugh). Prin urmare, nu se recomandă administrarea de Stribild la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.4. și 5.2).

În cazul întreruperii tratamentului cu Stribild la pacienții infectați concomitent cu HIV și virusul hepatitic B (VHB), acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție, pentru a detecta apariția exacerbării hepatitei (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Stribild la copii cu vârsta sub 12 ani sau greutatea corporală < 35 kg nu au fost stabilite (vezi pct. 5.2).

Mod de administrare

Stribild trebuie administrat oral, o dată pe zi, împreună cu alimente (vezi pct. 5.2). Comprimatul filmat nu trebuie mestecat sau zdrobit.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Pacienți care au întrerupt anterior tratamentul cu tenofovir disoproxil din cauza toxicității renale, cu sau fără normalizarea acestei reacții, după întrerupere.

Administrarea concomitentă este contraindicată cu medicamentele al căror clearance depinde foarte mult de CYP3A și pentru care concentrațiile plasmatice crescute sunt asociate cu reacții adverse grave și/sau care pot pune viața în pericol. Prin urmare, Stribild nu trebuie administrat concomitent cu medicamente care includ, fără a se limita la, următoarele (vezi pct. 4.5):

- antagoniști ai receptorilor alfa-1 adrenergici: alfuzosin
- antiaritmice: amiodaronă, chinidină
- derivați de ergot: dihidroergotamină, ergometrină, ergotamină
- medicamente pentru motilitatea gastro-intestinală: cisapridă
- inhibitori ai HMG Co-A reductazei: lovastatină, simvastatină
- neuroleptice/antipsihotice: pimoziidă, lurasidonă
- inhibitori ai PDE-5: sildenafil pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare
- sedative/hipnotice: midazolam administrat oral, triazolam

Administrarea concomitentă este contraindicată cu medicamente care sunt inductori puternici de CYP3A, din cauza potențialului de pierdere a răspunsului virusologic și posibila apariție a rezistenței la Stribild. Prin urmare, Stribild nu trebuie administrat concomitent cu medicamente care includ, fără a se limita la, următoarele (vezi pct. 4.5):

- anticonvulsivante: carbamazepină, fenobarbital, fenitoină
- medicamente utilizate în infecțiile cu micobacterii: rifampicină
- medicamente din plante: sunătoare (*Hypericum perforatum*)

Administrarea concomitentă cu dabigatran etexilat, un substrat al glicoproteinei P (gp-P), este contraindicată (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Efecte renale și osoase la adulți

Efecte renale

Emtricitabina și tenofovirul sunt în principal eliminate prin rinichi, prin filtrare glomerulară și secreție tubulară activă. În cursul tratamentului cu tenofovir disoproxil, a fost observată apariția insuficienței renale, a concentrațiilor crescute de creatinină, a hipofosfatemiei și a tubulopatiei proximale (inclusiv sindrom Fanconi) (vezi pct. 4.8).

Până în prezent, există date inadecvate pentru a stabili dacă administrarea concomitentă de tenofovir disoproxil și cobicistat se asociază cu un risc crescut de reacții adverse renale comparativ cu schemele de tratament care includ administrarea de tenofovir disoproxil fără cobicistat.

Pacienții care au întrerupt anterior tratamentul cu tenofovir disoproxil din cauza toxicității renale, cu sau fără normalizarea acestei reacții, după întrerupere, nu trebuie tratați cu Stribild (vezi pct. 4.3).

Monitorizarea funcției renale

Înainte inițierii tratamentului cu Stribild

În cazul tuturor pacienților, trebuie calculată valoarea clearance-ului creatininei și trebuie determinate glucozuria și nivelul proteinelor urinare. Tratamentul cu Stribild nu trebuie inițiat la pacienții cu o valoare a clearance-ului creatininei < 70 ml/min. Se recomandă ca tratamentul cu Stribild să nu fie inițiat la pacienții cu o valoare a clearance-ului creatininei < 90 ml/min, cu excepția cazului în care, după analizarea opțiunilor de tratament, se consideră că Stribild reprezintă tratamentul de elecție, pentru fiecare pacient în parte.

În timpul tratamentului cu Stribild

Trebuie monitorizate valorile clearance-ului creatininei, fosfatului seric, glucozuriei și nivelul proteinelor urinare la fiecare patru săptămâni, în primul an de tratament, și, ulterior, la fiecare trei luni în timpul tratamentului cu Stribild. La pacienții care prezintă risc de a dezvolta insuficiență renală, este necesară o monitorizare mai frecventă a funcției renale.

Cobicistatul inhibă secreția tubulară a creatininei și poate determina creșteri modeste ale valorilor creatininei serice și scăderi modeste ale valorilor clearance-ului creatininei (vezi pct. 4.8). Pacienții

care prezintă o creștere confirmată a creatininei serice de peste 26,5 $\mu\text{mol/l}$ (0,3 mg/dl) față de valoarea inițială trebuie monitorizați cu atenție din punct de vedere al siguranței renale.

Vezi și Administrarea concomitentă cu alte medicamente de mai jos.

Abordarea terapeutică a funcției renale

Dacă valoarea fosfatului seric este $< 0,48 \text{ mmol/l}$ (1,5 mg/dl) sau clearance-ul creatininei scade la $< 70 \text{ ml/min}$, funcția renală trebuie reevaluată într-o săptămână, incluzând analiza concentrațiilor de glucoză și potasiu din sânge și a glucozuriei (vezi pct. 4.8). Se recomandă întreruperea tratamentului cu Stribild la pacienții cu o valoare a clearance-ului creatininei care scade până la $< 70 \text{ ml/min}$ în timpul tratamentului, cu excepția cazului în care se consideră că beneficiul potențial al acestei asocieri de substanțe antiretrovirale pentru fiecare pacient în parte depășește posibilele riscuri ale continuării terapiei. Trebuie luată, de asemenea, în considerare întreruperea tratamentului cu Stribild în cazul declinului progresiv al funcției renale, atunci când nu a fost identificată nicio altă cauză.

Tratamentul cu Stribild trebuie întrerupt la pacienții cu o valoare confirmată a clearance-ului creatininei care scade până la $< 50 \text{ ml/min}$ (deoarece nu sunt posibile ajustări ale intervalului dintre doze atunci când se utilizează acest comprimat combinat, conținând doze fixe) sau cu scăderi ale valorilor fosfatului seric la $< 0,32 \text{ mmol/l}$ (1,0 mg/dl) (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Efecte la nivelul osului

Anomaliile osoase, cum ar fi osteomalacia, care se pot manifesta sub formă de dureri osoase persistente sau agravante și care contribuie ocazional la apariția fracturilor, pot fi asociate cu tubulopatie renală proximală indusă de tenofovir disoproxil (vezi pct. 4.8).

În Studiul de fază 3 GS-US-236-0103, DMO a fost evaluată la un subgrup nerandomizat de 120 subiecți (grupul de pacienți tratat cu Stribild $n = 54$; grupul de pacienți tratat cu atazanavir potențat cu ritonavir (ATV/r) plus emtricitabină (FTC)/tenofovir disoproxil $n = 66$). Scăderile procentuale medii ale DMO de la momentul inițial la săptămâna 144 au fost comparabile între grupul de pacienți tratați cu Stribild și cel tratat cu ATV/r+FTC/tenofovir disoproxil la nivelul coloanei vertebrale lombare (-1,43% față de -3,68%, respectiv) și la nivelul șoldului (-2,83% față de -3,77%, respectiv). În studiile de fază 3 GS-US-236-0102 și GS-US-236-0103, au apărut fracturi osoase la 27 subiecți (3,9%) din grupul tratat cu Stribild, la 8 subiecți (2,3%) din grupul tratat cu EFV/FTC/tenofovir disoproxil și la 19 subiecți (5,4%) din grupul tratat cu ATV/r+FTC/tenofovir disoproxil.

Reducerea densității minerale osoase (DMO) a fost observată la administrarea de tenofovir disoproxil în studii clinice controlate randomizate cu o durată de până la 144 de săptămâni la pacienți infectați cu HIV sau VHB. Această reducere a DMO s-a ameliorat în general după încetarea tratamentului.

În cadrul altor studii (prospective și transversale), cele mai importante scăderi ale DMO au fost observate la pacienții tratați cu tenofovir disoproxil ca parte a unei scheme de tratament care conține un inhibitor de protează potențat. În ansamblu, având în vedere anomaliile osoase asociate cu tenofovir disoproxilul și limitările datelor pe termen lung privind impactul tenofovir disoproxilului asupra sănătății osoase și a riscului de apariție a fracturilor, pentru pacienții cu osteoporoză sau cu antecedente de fracturi osoase trebuie luate în considerare scheme de tratament alternative.

Dacă sunt suspectate sau detectate anomalii osoase, pacientul trebuie să se prezinte la medic.

Efecte renale și osoase la adolescenți

Există incertitudini asociate cu efectele administrării de lungă durată a tenofovir disoproxilului asupra toxicității osoase și renale. Mai mult, reversibilitatea toxicității renale nu poate fi complet estimată. Prin urmare, este recomandată o abordare multidisciplinară pentru a evalua de la caz la caz raportul beneficiu/risc al tratamentului, a decide măsurile adecvate de monitorizare pe durata tratamentului (inclusiv decizia opririi tratamentului) și a lua în considerare necesitatea suplimentării.

Efecte renale

Au fost raportate reacții adverse renale care se pot încadra în tabloul unei tubulopatii renale proximale la copii cu vârsta cuprinsă între 2 și < 12 ani infectați cu HIV-1 în cadrul unui studiu clinic efectuat cu tenofovir disoproxil (GS-US-104-0352) (vezi pct. 4.8 și 5.1).

Monitorizarea funcției renale

Funcția renală (clearance-ul creatininei, glucozuria și proteinuria) trebuie evaluată înainte de inițierea tratamentului, iar clearance-ul creatininei, concentrațiile serice de fosfat, glucozuria și proteinuria trebuie monitorizate pe durata tratamentului, ca și la adulții infectați cu HIV-1 (a se vedea mai sus).

Abordarea terapeutică a funcției renale

În cazul în care la un adolescent aflat sub tratament cu Stribild este confirmată o valoare a fosfatului seric < 0,96 mmol/l (3,0 mg/dl), este necesară reevaluarea funcției renale în interval de o săptămână, incluzând determinarea concentrațiilor de glucoză și potasiu din sânge și a glucozuriei (vezi pct. 4.8, tubulopatie proximală). În cazul în care se suspectează sau se detectează anomalii renale, este necesar un consult nefrologic, pentru a lua în considerare întreruperea tratamentului. Trebuie luată, de asemenea, în considerare întreruperea tratamentului cu Stribild în situația unui declin progresiv al funcției renale, în absența unei alte cauze identificabile. Ca și la adulți, adolescenții care prezintă o creștere confirmată a creatininei serice de peste 26,5 μ mol/l (0,3 mg/dl) față de valoarea inițială trebuie monitorizați cu atenție din punct de vedere al siguranței renale (a se vedea mai sus).

Administrarea concomitentă și riscul de toxicitate renală

Se aplică aceleași recomandări ca și în cazul adulților (vezi mai jos Administrarea concomitentă cu alte medicamente).

Insuficiență renală

Utilizarea Stribild nu este recomandată copii și adolescenți cu insuficiență renală (vezi pct. 4.2). Tratamentul cu Stribild nu trebuie inițiat la adolescenți cu insuficiență renală și acesta trebuie încetat la adolescenții care dezvoltă insuficiență renală pe parcursul terapiei cu Stribild.

Efecte osoase

Tenofovir disoproxil poate cauza o reducere a DMO. Efectele modificărilor DMO asociate cu tenofovir disoproxil asupra sănătății osoase pe termen lung și asupra riscului de fracturi viitoare sunt incerte (vezi pct. 5.1).

În cadrul unui studiu clinic efectuat la pacienți infectați cu HIV-1 netratați anterior, cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani (N=50), au fost observate mici scăderi ale scorurilor Z medii ale DMO în urma tratamentului cu Stribild (vezi pct. 4.8).

Dacă sunt suspectate sau detectate anomalii osoase la adolescenți, este necesar un consult la un medic endocrinolog și/sau nefrolog.

Pacienți cu HIV și infecție concomitentă cu virusul hepatitic B sau C

Pacienții cu hepatită B sau C cronică ce urmează un tratament antiretroviral prezintă un risc crescut de apariție a reacțiilor adverse severe la nivel hepatic, potențial letale.

Medicii trebuie să consulte recomandările curente de tratament ale infecției cu HIV pentru conduita terapeutică optimă a infecției cu HIV la pacienții cu infecție concomitentă cu virusul hepatitic B (VHB).

În cazul administrării concomitente a unui tratament antiviral pentru hepatita B sau C, vă rugăm să consultați și Rezumatele Caracteristicilor Produsului pentru medicamentele respective. Stribild nu trebuie administrat concomitent cu alte medicamente care conțin tenofovir disoproxil, lamivudină sau adefovir dipivoxil, medicamente utilizate pentru tratarea infecției cu virusul hepatitic B.

Întreruperea tratamentului cu Stribild la pacienții infectați concomitent cu HIV și VHB poate fi asociată cu exacerbări acute severe ale hepatitei. Pacienții infectați concomitent cu HIV și VHB care întrerup tratamentul cu Stribild trebuie monitorizați cu atenție, atât clinic, cât și prin analize de laborator, timp de cel puțin câteva luni după întreruperea tratamentului. Dacă este necesar, se poate iniția tratamentul hepatitei B. Nu se recomandă întreruperea tratamentului la pacienții cu boală hepatică avansată sau ciroză, deoarece exacerbarea hepatitei după încetarea tratamentului poate conduce la decompensare hepatică.

Afecțiuni hepatice

Siguranța și eficacitatea Stribild nu au fost stabilite la pacienții cu tulburări hepatice de fond semnificative. Farmacocinetica emtricitabinei nu a fost studiată la pacienții cu insuficiență hepatică. Farmacocinetica elvitegravirului, cobicistatului și tenofovirului a fost studiată la pacienții cu insuficiență hepatică moderată. Stribild nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa C conform clasificării Child-Pugh). Nu este necesară ajustarea dozei de Stribild la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (clasa A conform clasificării Child-Pugh) sau moderată (clasa B conform clasificării Child-Pugh) (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Pacienții cu disfuncție hepatică preexistentă, inclusiv hepatită cronică activă, prezintă o frecvență crescută a anomaliilor funcției hepatice în timpul tratamentului antiretroviral combinat (TARC) și trebuie monitorizați conform practicii standard. Dacă există dovezi de exacerbare a afecțiunii hepatice la acești pacienți, trebuie luată în considerare întreruperea temporară sau definitivă a tratamentului.

Greutate corporală și parametri metabolici

În timpul terapiei antiretrovirale poate să apară o creștere a greutății corporale și a concentrației lipidelor plasmatică și a glicemiei. Astfel de modificări pot fi parțial asociate cu controlul asupra bolii și cu stilul de viață. În cazul creșterii valorilor de lipide, în unele cazuri există dovezi ale acestui efect ca urmare a administrării tratamentului, în timp ce pentru creșterea greutății corporale nu există dovezi convingătoare cu privire la administrarea unui medicament specific. Monitorizarea lipidelor plasmatică și a glicemiei se realizează în conformitate cu protocoalele terapeutice stabilite pentru tratamentul infecției cu HIV. Tulburările lipidice trebuie tratate adecvat din punct de vedere clinic.

Disfuncția mitocondrială în urma expunerii *in utero*

Analogii nucleoz(t)idici pot afecta funcția mitocondrială în grade variabile, afectarea fiind cea mai pronunțată în cazul stavudinei, didanozinei și zidovudinei. Au fost raportate cazuri de disfuncție mitocondrială la copiii HIV seronegativi expuși la analogi nucleozidici *in utero* și/sau postnatal; acestea au fost predominant asociate cu schemele de tratament care conțin zidovudină. Principalele reacții adverse observate sunt tulburările hematologice (anemie, neutropenie) și tulburările metabolice (hiperlactatemie, hiperlipazemie). Aceste evenimente au fost adesea tranzitorii. S-au raportat rar tulburări neurologice cu debut tardiv (hipertonie, convulsii, comportament anormal). Până în prezent, nu se știe dacă aceste tulburări neurologice sunt tranzitorii sau permanente. Aceste manifestări trebuie luate în considerare pentru orice copil expus *in utero* la analogi nucleoz(t)idici, care prezintă manifestări clinice severe de etiologie necunoscută, în special manifestări neurologice. Aceste manifestări nu afectează recomandările curente la nivel național privind utilizarea tratamentului antiretroviral de către gravide pentru prevenirea transmisiei verticale a infecției cu HIV.

Sindromul reactivării imune

La pacienții infectați cu HIV, cu deficit imun sever la momentul instituirii TARC, poate apărea o reacție inflamatorie la patogenii oportuniști asimptomatici sau reziduali, care poate determina stări clinice grave sau agravarea simptomelor. În mod tipic, astfel de reacții au fost observate în primele câteva săptămâni sau luni de la inițierea TARC. Exemplele relevante includ retinita determinată de citomegalovirus, infecțiile micobacteriene generalizate și/sau localizate și pneumonia cu *Pneumocystis jirovecii*. Orice simptome inflamatorii trebuie evaluate și, dacă este necesar, trebuie inițiat tratamentul.

S-au raportat, de asemenea, tulburări autoimune (cum este boala Graves și hepatita autoimună) în contextul reactivării imune; cu toate acestea, timpul raportat până la debut este mai variabil, iar aceste evenimente pot apărea la mai multe luni de la inițierea tratamentului.

Infecții oportuniste

Pacienții cărora li se administrează Stribild sau care urmează alte tratamente antiretrovirale pot continua să dezvolte infecții oportuniste și alte complicații ale infecției cu HIV și, prin urmare, trebuie să rămână sub stricta supraveghere clinică a medicilor cu experiență în tratarea pacienților cu afecțiuni asociate infecției cu HIV.

Osteonecroza

Cu toate că etiologia este considerată a fi multifactorială (incluzând utilizarea de corticosteroizi, consumul de alcool, imunosupresia severă, indicele de masă corporală crescut), s-au raportat cazuri de osteonecroză mai ales la pacienții cu boală HIV avansată și/sau expunere îndelungată la TARC. Pacienții trebuie îndrumați să ceară sfatul medicului în cazul în care prezintă artralгии, redoare articulară sau dificultate la mișcare.

Administrarea concomitentă cu alte medicamente

Stribild este indicat ca schemă terapeutică completă pentru tratamentul infecției cu HIV-1 și nu trebuie administrat împreună cu alte medicamente antiretrovirale (vezi pct. 4.5).

Stribild nu trebuie administrat concomitent cu alte medicamente care conțin tenofovir disoproxil, lamivudină sau adefovir dipivoxil, medicamente utilizate pentru tratarea infecției cu virusul hepatitic B sau cu medicamente care conțin tenofovir alafenamidă.

Utilizarea concomitentă cu medicamente nefrotoxice

Utilizarea de Stribild trebuie evitată în cazul utilizării concomitente sau recente a unui medicament nefrototoxic, de exemplu aminoglicozide, amfotericină B, foscarnet, ganciclovir, pentamidină, vancomicină, cidofovir sau interleukină-2 (numită și aldesleukină) (vezi pct. 4.5). Dacă utilizarea concomitentă de Stribild și medicamente nefrotoxice nu poate fi evitată, funcția renală trebuie monitorizată săptămânal.

S-au raportat cazuri de insuficiență renală acută după inițierea tratamentului cu doze mari sau repetate de medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) la pacienții tratați cu tenofovir disoproxil și cu factori de risc pentru disfuncție renală. Dacă se administrează Stribild concomitent cu un AINS, funcția renală trebuie monitorizată în mod adecvat.

Cerințe privind contracepția

Pacientele aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze fie o metodă hormonală de contracepție care conține cel puțin 30 µg etinilestradiol și care conține drospirenonă sau norgestimat ca sursă de progestogen, fie o metodă contraceptivă eficientă alternativă (vezi pct. 4.5 și 4.6). Utilizarea de Stribild împreună cu contraceptive orale care conțin alți progestogeni trebuie evitată (vezi pct. 4.5). Se preconizează creșterea concentrațiilor plasmatice de drospirenonă în urma administrării concomitente cu Stribild și se recomandă monitorizarea clinică din cauza potențialului de hiperkaliemie (vezi pct. 4.5).

Utilizarea împreună cu anumite medicamente antivirale împotriva virusului hepatitic C

S-a demonstrat că administrarea concomitentă de tenofovir disoproxil împreună cu ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir sau sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir a crescut concentrațiile plasmatice de tenofovir, în special la utilizarea împreună cu o schemă de tratament HIV care conține tenofovir disoproxil și un potențator farmacocinetic (ritonavir sau cobicistat). Siguranța tenofovir disoproxilului în condițiile administrării concomitente de ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir sau sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir și a unui potențator farmacocinetic nu a

fost stabilită. Trebuie luate în considerare potențialele riscuri și beneficii asociate cu administrarea concomitentă a ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir sau sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir împreună cu Stribild, în special la pacienți cu risc crescut de disfuncție renală. Pacienții la care se administrează Stribild concomitent cu ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir sau sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir trebuie monitorizați pentru prezența reacțiilor adverse asociate cu tenofovir disoproxil.

Vârstnici

Datele privind administrarea de Stribild la pacienți cu vârsta peste 65 ani sunt limitate. Din cauza probabilității crescute ca funcția renală să fie diminuată la pacienții vârstnici, se impune precauție în cazul administrării Stribild la pacienții vârstnici.

Sarcină

Tratamentul cu cobicistat și elvitegravir în timpul celui de-al doilea și al treilea trimestru de sarcină a demonstrat că duce la expuneri mai mici la elvitegravir (vezi pct. 5.2). Concentrațiile de cobicistat se diminuează și este posibil să nu se obțină o stimulare suficientă. Reducerea substanțială a expunerii la elvitegravir poate duce la eșec virusologic și la un risc crescut de transmitere a infecției HIV de la mamă la copil. Prin urmare, nu trebuie inițiat tratamentul cu Stribild în timpul sarcinii, iar femeile care rămân gravide în timpul tratamentului cu Stribild trebuie trecute la o schemă de tratament alternativ (vezi pct. 4.6).

Excipienți

Stribild conține lactoză monohidrat. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Deoarece Stribild conține elvitegravir, cobicistat, emtricitabină și tenofovir disoproxil, orice interacțiune descrisă pentru fiecare dintre aceste substanțe active în mod separat poate să apară în cazul utilizării Stribild. Stribild este indicat ca schemă terapeutică completă pentru tratamentul infecției cu HIV-1 și nu trebuie administrat împreună cu alte medicamente antiretrovirale. Prin urmare, nu sunt furnizate informații cu privire la interacțiunile cu alte medicamente antiretrovirale (inclusiv inhibitori de protează și inhibitori non-nucleozidici ai reverstranscriptazei) (vezi pct. 4.4). Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

Cobicistat este un inhibitor puternic al CYP3A (inhibă mecanismul de acțiune al acestor enzime) și un substrat al CYP3A. Cobicistat este și un inhibitor slab al CYP2D6 și este metabolizat, în proporție redusă, de CYP2D6. Proteinele transportoare pe care le inhibă cobicistatul includ gp-P, BCRP, OATP1B1 și OATP1B3.

Administrarea concomitentă de Stribild și medicamente metabolizate în principal de CYP3A sau CYP2D6 sau care sunt substraturi ale gp-P, BCRP, OATP1B1 sau OATP1B3 poate determina creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale respectivelor medicamente, ceea ce poate amplifica sau prelungi efectul terapeutic și reacțiile adverse ale acestor medicamente (vezi Asocieri contraindicate și pct. 4.3). Administrarea concomitentă de Stribild cu medicamente care au unul sau mai mulți metaboliți activi formați prin CYP3A poate duce la scăderea concentrațiilor plasmatice ale acestor metaboliți activi.

Administrarea concomitentă de Stribild și medicamente care inhibă CYP3A poate reduce clearance-ul de cobicistat, determinând concentrații plasmatice crescute de cobicistat.

Elvitegravir este un inductor modest și poate avea potențialul de a induce CYP2C9 și/sau enzimele UGT inductibile, prin urmare poate determina scăderi ale concentrațiilor plasmatice ale substraturilor acestor enzime. Elvitegravir este metabolizat de CYP3A și, în proporție redusă, de UGT1A1. Se anticipează că medicamentele care induc activitatea CYP3A vor determina creșteri ale clearance-ului de elvitegravir, cu scăderi ale concentrației plasmatice de elvitegravir, ceea ce poate conduce la pierderea efectului terapeutic al Stribild și la apariția rezistenței (vezi Asocieri contraindicate și pct. 4.3).

Asocieri contraindicate

Administrarea concomitentă de Stribild și unele medicamente metabolizate în principal de CYP3A poate determina creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale acestor medicamente, care sunt asociate cu posibilitatea apariției unor reacții adverse grave și/sau care pun viața în pericol, cum sunt vasospasmul periferic sau ischemia periferică (de exemplu dihidroergotamina, ergotamina, ergometrina), miopatia, incluzând rabdomioliza (de exemplu simvastatina, lovastatina) sau sedarea și deprimarea respiratorie prelungite sau marcate (de exemplu midazolam administrat oral sau triazolam). Administrarea concomitentă de Stribild și alte medicamente metabolizate în principal de CYP3A, cum sunt amiodarona, chinidina, cisaprida, pimoziida, lurasidona, alfuzosin și sildenafilul pentru hipertensiunea arterială pulmonară, este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Administrarea concomitentă de Stribild și unele medicamente care induc CYP3A cum sunt sunătoarea (*Hypericum perforatum*), rifampicina, carbamazepina, fenobarbitalul și fenitoina poate determina scăderi semnificative ale concentrațiilor plasmatice de cobicistat și elvitegravir, ceea ce poate conduce la pierderea efectului terapeutic și la apariția rezistenței (vezi pct. 4.3).

Asocieri nerecomandate

Medicamente eliminate pe cale renală

Deoarece emtricitabina și tenofovirul sunt eliminate în principal pe cale renală, administrarea concomitentă de Stribild și alte medicamente care scad funcția renală sau sunt în competiție pentru secreția tubulară activă (de exemplu cidofovir) poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice de emtricitabină, tenofovir și/sau medicamente administrate concomitent.

Utilizarea de Stribild trebuie evitată în cazul administrării concomitente sau recente a unor medicamente nefrotoxice. Câteva exemple de astfel de medicamente includ, fără a fi limitate însă la aceste exemple, aminoglicozidele, amfotericina B, foscarnetul, ganciclovirul, pentamidina, vancomicina, cidofovirul sau interleukina-2 (numită și aldesleukină).

Alte interacțiuni

Interacțiunile dintre componentele Stribild și medicamente ce pot fi administrate concomitent sunt prezentate în Tabelul 1 de mai jos (creșterea este indicată prin „↑”, scăderea prin „↓”, nicio modificare prin „↔”). Interacțiunile descrise se bazează pe studii efectuate cu componentele Stribild, administrate individual și/sau în asociere, sau sunt interacțiuni posibile între medicamente care pot apărea în cazul administrării Stribild.

Tabel 1: Interacțiuni între componentele individuale ale Stribild și alte medicamente

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament Modificarea procentuală medie a ASC, C _{max} , C _{min} ¹	Recomandări privind administrarea concomitentă de Stribild
ANTIINFECȚIOASE		
Antifungice		
Ketoconazol (200 mg de două ori pe zi)/Elvitegravir (150 mg o dată pe zi) ²	Elvitegravir: ASC: ↑ 48% C _{min} : ↑ 67% C _{max} : ↔ Concentrațiile de ketoconazol și/sau cobicistat pot crește în cazul administrării concomitente de Stribild.	În cazul administrării concomitente de Stribild, doza zilnică maximă de ketoconazol nu trebuie să depășească 200 mg pe zi. Administrarea concomitentă trebuie făcută cu precauție; se recomandă monitorizarea clinică în timpul administrării concomitente.
Itraconazol ³ Voriconazol ³ Posaconazol ³ Fluconazol	Nu a fost studiată interacțiunea cu niciuna dintre componentele Stribild. Concentrațiile de itraconazol, fluconazol și posaconazol pot crește în cazul administrării concomitente de cobicistat. Concentrațiile de voriconazol pot crește sau scădea în cazul administrării concomitente de Stribild.	În cazul administrării concomitente de Stribild se recomandă monitorizarea clinică. În cazul administrării concomitente de Stribild, doza zilnică maximă de itraconazol nu trebuie să depășească 200 mg pe zi. Se recomandă evaluarea raportului beneficiu/risc pentru a justifica utilizarea concomitentă de voriconazol și Stribild.
Medicamente utilizate în infecțiile cu micobacterii		
Rifabutină (150 mg o dată la două zile)/Elvitegravir (150 mg o dată pe zi)/Cobicistat (150 mg o dată pe zi)	Administrarea concomitentă de rifabutină, un inductor potent al CYP3A, poate determina scăderi semnificative ale concentrațiilor plasmatice de cobicistat și elvitegravir, ceea ce poate conduce la pierderea efectului terapeutic și apariția rezistenței. Rifabutină: ASC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ 25-O-dezacetil-rifabutină ASC: ↑ 525% C _{min} : ↑ 394% C _{max} : ↑ 384% Elvitegravir: ASC: ↓ 21% C _{min} : ↓ 67% C _{max} : ↔	Nu se recomandă administrarea concomitentă de Stribild și rifabutină. Dacă este necesară administrarea concomitentă, doza recomandată de rifabutină este de 150 mg de 3 ori pe săptămână, în zile prestabilite (de exemplu luna-miercurea-vinerea). Se anticipează o creștere a expunerii la dezacetil-rifabutină și de aceea se impune monitorizarea frecventă, pentru a detecta apariția reacțiilor adverse la rifabutină, incluzând neutropenia și uveita. Nu a fost studiată o reducere suplimentară a dozei de rifabutină. Trebuie avut în vedere că este posibil ca o doză de 150 mg de două ori pe săptămână să nu furnizeze o expunere optimă la rifabutină, asociindu-se astfel cu riscul de apariție a rezistenței la rifamicină și eșecul tratamentului.

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament Modificarea procentuală medie a ASC, C _{max} , C _{min} ¹	Recomandări privind administrarea concomitentă de Stribild
Medicamente antivirale împotriva virusului hepatitic C (VHC)		
Ledipasvir/Sofosbuvir	Nu a fost studiată interacțiunea cu Stribild. Administrarea concomitentă cu Stribild poate duce la expunerea crescută la tenofovir.	Concentrațiile plasmatice crescute de tenofovir care rezultă în urma administrării concomitente a Stribild și ledipasvir/sofosbuvir pot crește reacțiile adverse asociate cu tenofovir disoproxil, inclusiv tulburările renale. Siguranța tenofovir disoproxilului la utilizarea împreună cu ledipasvir/sofosbuvir și un potențator farmacocinetic (de exemplu, cobicistat) nu a fost stabilită.
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg o dată pe zi) + Elvitegravir/Cobicistat (150 mg/150 mg o dată pe zi)	Observată: Ledipasvir: ASC: ↑ 78% C _{min} : ↑ 91% C _{max} : ↑ 63% Sofosbuvir: ASC: ↑ 36% C _{min} : N/A C _{max} : ↑ 33% GS-331007 ⁵ : ASC: ↑ 44% C _{min} : ↑ 53% C _{max} : ↑ 33% Elvitegravir: ASC: ↔ C _{min} : ↑ 36% C _{max} : ↔ Cobicistat: ASC: ↑ 59% C _{min} : ↑ 325% C _{max} : ↔	Combinatia trebuie utilizată cu precauție, cu monitorizare renală frecventă, în cazul în care nu sunt disponibile alte alternative (vezi pct. 4.4).

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament Modificarea procentuală medie a ASC, C _{max} , C _{min} ¹	Recomandări privind administrarea concomitentă de Stribild
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg o dată pe zi) + Elvitegravir/Cobicistat/ Emtricitabină/Tenofovir disoproxil (150 mg/150 mg/200 mg/245 mg o dată pe zi)	Sofosbuvir: ASC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007⁵: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 45% Velpatasvir: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 37% Elvitegravir: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Cobicistat: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 71% Emtricitabină: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: ASC: ↔ C_{max}: ↑ 36% C_{min}: ↑ 45%	Concentrațiile plasmatice crescute de tenofovir care rezultă în urma administrării concomitente a Stribild și sofosbuvir/velpatasvir pot potența reacțiile adverse asociate cu tenofovir disoproxil, inclusiv tulburările renale. Siguranța tenofovir disoproxilului la utilizarea împreună cu sofosbuvir/velpatasvir și un potențator farmacocinetic (de exemplu, cobicistat) nu a fost stabilită. Combinatia trebuie utilizată cu precauție, cu monitorizare renală frecventă (vezi pct. 4.4).

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament Modificarea procentuală medie a ASC, C _{max} , C _{min} ¹	Recomandări privind administrarea concomitentă de Stribild
Sofosbuvir/Velpatasvir/ Voxilaprevir (400 mg/100 mg/ 100 mg + 100 mg o dată pe zi) ⁶ + Emtricitabină/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg o dată pe zi) ⁷	Administrarea concomitentă cu Stribild poate duce la expunerea crescută la tenofovir. Emtricitabină: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: ASC: ↑ 39% C_{max}: ↑ 48% C_{min}: ↑ 47%	Concentrațiile plasmatice crescute de tenofovir care rezultă în urma administrării concomitente a Stribild și sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir pot potența reacțiile adverse asociate cu tenofovir disoproxil, inclusiv tulburările renale. Siguranța tenofovir disoproxilului la utilizarea împreună cu sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir și un potențator farmacocinetic (de exemplu, cobicistat) nu a fost stabilită.
Sofosbuvir/Velpatasvir/ Voxilaprevir (400 mg/100 mg/ 100 mg + 100 mg o dată pe zi) ⁶ + Elvitegravir/Cobicistat/ (150 mg/150 mg o dată pe zi) ⁸	Sofosbuvir: ASC: ↔ C_{max}: ↑ 27% C_{min}: N/A GS-331007⁵: ASC: ↑ 43% C_{max}: ↔ C_{min}: N/A Velpatasvir: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 46% Voxilaprevir: ASC: ↑ 171% C_{max}: ↑ 92% C_{min}: ↑ 350% Elvitegravir: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 32% Cobicistat: ASC: ↑ 50% C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 250%	Combinatia trebuie utilizată cu precauție, cu monitorizare renală frecventă (vezi pct. 4.4).

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament Modificarea procentuală medie a ASC, C _{max} , C _{min} ¹	Recomandări privind administrarea concomitentă de Stribild
Inhibitori nucleozidici de revers transcriptază (INRT)		
Didanozină	Administrarea concomitentă a tenofovirului disoproxil cu didanozină duce la o creștere de 40-60% a expunerii sistemice la didanozină.	Nu se recomandă administrarea concomitentă de Stribild și didanozină. Expunerea sistemică crescută la didanozină poate crește reacțiile adverse legate de didanozină. Au fost raportate cazuri rare de pancreatită și acidoză lactică, uneori letale. Administrarea concomitentă de tenofovir disoproxil și didanozină în doză de 400 mg pe zi a fost asociată cu o scădere semnificativă a numărului celulelor CD4, posibil pe seama unei interacțiuni intracelulare care crește concentrațiile de didanozină fosforilată (adică, activă). O doză redusă, de didanozină 250 mg, administrată concomitent cu tratamentul cu tenofovir disoproxil, a fost asociată cu raportarea unor rate înalte ale eșecului virusologic în cadrul câtorva asocieri terapeutice testate pentru tratamentul infecției cu HIV-1. Totuși, în cazul inițierii tratamentului cu Stribild la pacienți care au utilizat anterior didanozină sau în cazul întreruperii tratamentului cu Stribild și trecerii la o schemă de tratament care include didanozină, poate exista o scurtă perioadă în care apar concentrații plasmatice măsurabile de didanozină și tenofovir.
Antibiotice macrolide		
Claritromicină	Nu a fost studiată interacțiunea cu niciuna dintre componentele Stribild. Concentrațiile de claritromicină și/sau cobicistat pot fi modificate în cazul administrării concomitente de Stribild.	Nu este necesară ajustarea dozelor de claritromicină la pacienții cu funcție renală normală sau insuficiență renală ușoară (ClCr 60-90 ml/min). Se recomandă monitorizarea clinică la pacienții cu ClCr < 90 ml/min. La pacienții cu ClCr < 60 ml/min, trebuie avută în vedere administrarea altor antibiotice.
Telitromicină	Nu a fost studiată interacțiunea cu niciuna dintre componentele Stribild. Concentrațiile de telitromicină și/sau cobicistat pot fi modificate în cazul administrării concomitente de Stribild.	În cazul administrării concomitente de Stribild se recomandă monitorizarea clinică.

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament Modificarea procentuală medie a ASC, C _{max} , C _{min} ¹	Recomandări privind administrarea concomitentă de Stribild
GLUCOCORTICOIZI		
Corticosteroizi		
Corticosteroizi metabolizați în principal de CYP3A (inclusiv betametazonă, budesonidă, fluticazonă, mometazonă, prednison, triamcinolon).	Nu a fost studiată interacțiunea cu niciuna dintre componentele Stribild. Concentrațiile plasmatice ale acestor medicamente pot crește în condițiile administrării concomitente cu Stribild, fapt care duce la reducerea concentrațiilor serice ale cortizolului.	Utilizarea concomitentă a Stribild cu corticosteroizi metabolizați de CYP3A (de exemplu propionat de fluticazonă sau cu alți corticosteroizi cu administrare inhalatorie sau nazală) poate să crească riscul de apariție a unor efecte corticosteroide sistemice, inclusiv sindrom Cushing și supresie a funcției glandelor suprarenale. Nu este recomandată administrarea concomitentă cu corticosteroizi metabolizați de CYP3A, cu excepția cazurilor în care beneficiul potențial pentru pacient depășește riscurile, situații în care pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea efectelor corticosteroide sistemice. Trebuie avută în vedere utilizarea altor corticosteroizi, care sunt mai puțin dependenți de metabolizarea prin intermediul CYP3A, de exemplu beclometazonă administrată nazal sau inhalator, în special în cazul utilizării de lungă durată. Pentru administrarea concomitentă de corticosteroizi cu administrare cutanată sensibili la inhibarea CYP3A, consultați informațiile privind prescrierea corticosteroizilor pentru afecțiuni sau tipuri de utilizare care sporesc absorbția lor sistemică.

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament Modificarea procentuală medie a ASC, C _{max} , C _{min} ¹	Recomandări privind administrarea concomitentă de Stribild
MEDICAMENTE sau SUPLEMENTE ORALE CARE CONȚIN CATIONI POLIVALENȚI (de exemplu Mg, Al, Ca, Fe, Zn)		
Suspensie antiacidă conținând magneziu/aluminiu (doză unică de 20 ml)/Elvitegravir (doză unică de 50 mg)/Ritonavir (doză unică de 100 mg)	Elvitegravir (suspensie antiacidă după ± 2 ore): ASC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Elvitegravir (administrare simultană): ASC: ↓ 45% C _{min} : ↓ 41% C _{max} : ↓ 47% Concentrațiile plasmatice de elvitegravir sunt mai scăzute în cazul administrării de antiacide, datorită formării de complexe la nivel local în tractul gastro-intestinal, și nu datorită modificărilor pH-ului gastric.	Se recomandă ca între administrarea de Stribild și administrarea de antiacide, medicamente sau suplimente orale care conțin cationi polivalenți să existe un interval de cel puțin 4 ore. Pentru informații cu privire la alte medicamente utilizate pentru diminuarea acidității (de exemplu antagoniști ai receptorilor H ₂ și inhibitori ai pompei de protoni) vezi Studii efectuate cu alte medicamente.
Suplimente de calciu sau fier (inclusiv multivitamine) Alte antiacide care conțin cationi Laxative care conțin cationi Sucralfat Medicamente tamponate	Nu a fost studiată interacțiunea cu niciuna dintre componentele Stribild. Concentrațiile plasmatice ale elvitegravirului sunt preconizate a fi mai scăzute în cazul administrării de antiacide, medicamente sau suplimente orale care conțin cationi polivalenți, datorită formării de complexe la nivel local în tractul gastro-intestinal, și nu datorită modificărilor pH-ului gastric.	
ANTIDIABETICE ORALE		
Metformin	Nu a fost studiată interacțiunea cu niciuna dintre componentele Stribild. Cobicistatul inhibă reversibil MATE1, iar concentrațiile de metformin pot crește în cazul administrării concomitente cu Stribild.	Se recomandă monitorizarea cu atenție a pacienților și ajustarea dozelor de metformin la pacienții care iau Stribild.

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament Modificarea procentuală medie a ASC, C _{max} , C _{min} ¹	Recomandări privind administrarea concomitentă de Stribild
ANALGEZICE DE TIP NARCOTIC		
Metadonă/Elvitegravir/Cobicistat	Metadonă: ASC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Cobicistat: ASC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Elvitegravir: ASC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔	Nu este necesară ajustarea dozelor de metadonă.
Metadonă/Tenofovir disoproxil	Metadonă: ASC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Tenofovir: ASC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔	
Buprenorfină/Naloxonă/ Elvitegravir/Cobicistat	Buprenorfină: ASC: ↑ 35% C_{min}: ↑ 66% C_{max}: ↔ Naloxonă: ASC: ↓ 28% C_{max}: ↓ 28% Cobicistat: ASC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Elvitegravir: ASC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔	Nu este necesară ajustarea dozelor de buprenorfină/naloxonă.

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament Modificarea procentuală medie a ASC, C _{max} , C _{min} ¹	Recomandări privind administrarea concomitentă de Stribild
CONTRACEPTIVE ORALE		
Drospirenonă/Etinilestradiol (doză unică de 3 mg/0,02 mg)/Cobicistat (150 mg o dată pe zi)	Intracțiunea cu Stribild nu a fost studiată. <i>Preconizat</i> Drospirenonă: ASC: ↑	Concentrațiile plasmatice ale drospirenonei pot crește în cazul administrării concomitente cu medicamente care conțin cobicistat. Se recomandă monitorizare clinică din cauza potențialului de hiperkaliemie.
Norgestimat (0,180/0,215 mg o dată pe zi)/Etinilestradiol (0,025 mg o dată pe zi)/ Elvitegravir (150 mg o dată pe zi)/ Cobicistat (150 mg o dată pe zi) ⁴	Norgestimat: ASC: ↑ 126% C _{min} : ↑ 167% C _{max} : ↑ 108% Etinilestradiol: ASC: ↓ 25% C _{min} : ↓ 44% C _{max} : ↔ Elvitegravir: ASC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Se recomandă precauție în cazul administrării concomitente de Stribild cu un contraceptiv hormonal. Contraceptivul hormonal trebuie să conțină cel puțin 30 μg etinilestradiol și să conțină drospirenonă sau norgestimat ca sursă de progestogen sau pacientele trebuie să utilizeze o metodă contraceptivă eficientă alternativă (vezi pct. 4.4 și 4.6). Nu se cunosc efectele pe termen lung ale creșterii semnificative a expunerii la progestogen.
ANTIARITMICE		
Digoxină (în doză unică de 0,5 mg)/ Cobicistat (în doze multiple de 150 mg)	Digoxină: ASC: ↔ C _{max} : ↑ 41%	Se recomandă monitorizarea concentrațiilor de digoxină atunci când aceasta se administrează concomitent cu Stribild.
Disopiramidă Flecainidă Lidocaină sistemică Mexiletină Propafenonă	Nu a fost studiată interacțiunea cu niciuna dintre componentele Stribild. Concentrațiile acestor medicamente antiaritmice pot crește în cazul administrării concomitente de cobicistat.	Administrarea concomitentă trebuie făcută cu precauție; se recomandă monitorizarea clinică în timpul administrării concomitente cu Stribild.
ANTIHIPERTENSIVE		
Metoprolol Timolol	Nu a fost studiată interacțiunea cu niciuna dintre componentele Stribild. Concentrațiile de beta-blocante pot crește în cazul administrării concomitente de cobicistat.	Se recomandă monitorizarea clinică și poate fi necesară reducerea dozei în cazul administrării acestor medicamente concomitent cu Stribild.
Amlodipină Diltiazem Felodipină Nicardipină Nifedipină Verapamil	Nu a fost studiată interacțiunea cu niciuna dintre componentele Stribild. Concentrațiile de blocante ale canalelor de calciu pot crește în cazul administrării concomitente de cobicistat.	Se recomandă monitorizarea clinică a efectelor terapeutice și reacțiilor adverse în cazul administrării acestor medicamente concomitent cu Stribild.

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament Modificarea procentuală medie a ASC, C _{max} , C _{min} ¹	Recomandări privind administrarea concomitentă de Stribild
ANTAGONIȘTI AI RECEPTORILOR PENTRU ENDOTELINĂ		
Bosentan	Nu a fost studiată interacțiunea cu niciuna dintre componentele Stribild. Administrarea concomitentă cu Stribild poate determina scăderea expunerilor la elvitegravir și/sau cobicistat, pierderea efectului terapeutic și apariția rezistenței.	Poate fi luată în considerare administrarea altor antagoniști ai receptorilor pentru endotelină.
ANTICOAGULANTE		
Dabigatran	Nu a fost studiată interacțiunea cu niciuna dintre componentele Stribild. Administrarea concomitentă cu Stribild poate determina creșteri ale concentrațiilor plasmatice de dabigatran, cu efecte similare celor observate în asociere cu alți inhibitori puternici ai gp-P.	Administrarea concomitentă de Stribild și dabigatran este contraindicată.
Apixaban Rivaroxaban Edoxaban	Nu a fost studiată interacțiunea cu niciuna dintre componentele Stribild. Administrarea concomitentă cu Stribild poate determina creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale anticoagulantelor orale directe, ceea ce poate determina un risc hemoragic crescut.	Nu se recomandă administrarea concomitentă de apixaban, rivaroxaban sau edoxaban cu Stribild.
Warfarină	Nu a fost studiată interacțiunea cu niciuna dintre componentele Stribild. Concentrațiile de warfarină pot fi afectate în cazul administrării concomitente de Stribild.	Se recomandă monitorizarea valorilor raportului normalizat internațional (INR) în cazul administrării concomitente de Stribild. Monitorizarea valorilor INR trebuie să continue în primele săptămâni după încetarea tratamentului cu Stribild.

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament Modificarea procentuală medie a ASC, C _{max} , C _{min} ¹	Recomandări privind administrarea concomitentă de Stribild
ANTIAGREGANTE PLACHETARE		
Clopidogrel	Nu a fost studiată interacțiunea cu niciuna dintre componentele Stribild. Administrarea concomitentă a clopidogrelului cu cobicistat este preconizată să scadă concentrațiile plasmatice ale metabolitului activ al clopidogrelului, ceea ce poate reduce activitatea antiagregantă a clopidogrelului.	Nu se recomandă administrarea concomitentă de clopidogrel cu Stribild.
Prasugrel	Nu a fost studiată interacțiunea cu niciuna dintre componentele Stribild. Nu este preconizat ca Stribild să aibă un efect relevant din punct de vedere clinic asupra concentrațiilor plasmatice ale metabolitului activ al prasugrelului.	Nu este necesară ajustarea dozei de prasugrel.
ANTICONVULSIVANTE		
Carbamazepină (200 mg de două ori pe zi)/Elvitegravir (150 mg o dată pe zi)/Cobicistat (150 mg o dată pe zi)	Administrarea concomitentă de carbamazepină, un inductor potent al CYP3A, poate determina scăderi semnificative ale concentrațiilor plasmatice de cobicistat și elvitegravir, ceea ce poate conduce la pierderea efectului terapeutic și apariția rezistenței. Carbamazepină: ASC: ↑ 43% C_{min}: ↑ 51% C_{max}: ↑ 40% Elvitegravir: ASC: ↓ 69% C_{min}: ↓ 97% C_{max}: ↓ 45% Cobicistat: ASC: ↓ 84% C_{min}: ↓ 90% C_{max}: ↓ 72% Carbamazepină-10,11-epoxid: ASC: ↓ 35% C_{min}: ↓ 41% C_{max}: ↓ 27%	Administrarea de Stribild concomitent cu carbamazepină, fenobarbital sau fenitoină este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament Modificarea procentuală medie a ASC, C _{max} , C _{min} ¹	Recomandări privind administrarea concomitentă de Stribild
BETA-AGONIȘTI ADMINISTRĂȚI PE CALE INHALATORIE		
Salmeterol	Nu a fost studiată interacțiunea cu niciuna dintre componentele Stribild. Administrarea concomitentă cu Stribild poate determina creșteri ale concentrațiilor plasmatiche de salmeterol, care se asociază cu posibilitatea de apariție a unor reacții adverse grave și/sau care pun viața în pericol.	Nu se recomandă administrarea concomitentă de salmeterol și Stribild.
INHIBITORI AI HMG CO-A REDUCTAZEI		
Rosuvastatină (doză unică de 10 mg)/Elvitegravir (doză unică de 150 mg)/Cobicistat (doză unică de 150 mg)	Elvitegravir: ASC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Rosuvastatină: ASC: ↑ 38% C _{min} : Nu este cazul C _{max} : ↑ 89%	Concentrațiile de rosuvastatină cresc temporar în cazul administrării împreună cu elvitegravir și cobicistat. Nu sunt necesare modificări ale dozelor în cazul administrării concomitente de rosuvastatină și Stribild.
Atorvastatină (doză unică de 10 mg)/Elvitegravir (150 mg o dată pe zi)/Cobicistat (150 mg o dată pe zi)/Emtricitabină (200 mg o dată pe zi)/Tenofovir alafenamidă (10 mg o dată pe zi)	Atorvastatină: ASC: ↑ 160% C _{min} : NC C _{max} : ↑ 132% Elvitegravir: ASC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Concentrațiile de atorvastatină cresc în cazul administrării concomitente cu elvitegravir și cobicistat. Începeți cu cea mai mică doză posibilă de atorvastatină și mențineți o monitorizare atentă după administrarea concomitentă cu Stribild.
Pitavastatină	Nu a fost studiată interacțiunea cu niciuna dintre componentele Stribild. Concentrațiile de pitavastatină pot crește în cazul administrării concomitente de elvitegravir și cobicistat.	Administrarea de Stribild concomitent cu pitavastatină trebuie făcută cu precauție.
Pravastatină Fluvastatină	Nu a fost studiată interacțiunea cu niciuna dintre componentele Stribild. Se anticipează creșterea temporară a concentrațiilor acestor inhibitori ai HMG Co-A reductazei în cazul administrării concomitente de elvitegravir și cobicistat.	Nu sunt necesare modificări ale dozelor în cazul administrării concomitente de Stribild.
Lovastatină Simvastatină	Nu a fost studiată interacțiunea cu niciuna dintre componentele Stribild.	Administrarea de Stribild concomitent cu lovastatină și simvastatină este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament Modificarea procentuală medie a ASC, C _{max} , C _{min} ¹	Recomandări privind administrarea concomitentă de Stribild
INHIBITORI AI FOSFODIESTERAZEI DE TIP 5 (PDE-5)		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Nu a fost studiată interacțiunea cu niciuna dintre componentele Stribild. Inhibitorii de PDE-5 sunt metabolizați în principal de CYP3A. Administrarea concomitent cu Stribild poate determina creșteri ale concentrațiilor plasmatice de sildenafil și tadalafil, ceea ce poate conduce la apariția de reacții adverse asociate inhibitorilor de PDE-5.	Este contraindicată administrarea concomitentă de Stribild și sildenafil pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare. Trebuie luate precauții, incluzând luarea în considerare a reducerii dozelor, în cazul administrării concomitente de Stribild și tadalafil pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare. Pentru tratamentul disfuncției erectile, se recomandă administrarea unei doze unice de sildenafil de maximum 25 mg în interval de 48 ore, de vardenafil de maximum 2,5 mg în interval de 72 ore sau de tadalafil de maximum 10 mg în interval de 72 ore, concomitent cu Stribild.
ANTIDEPRESIVE		
Escitalopram Trazodonă	Nu a fost studiată interacțiunea cu niciuna dintre componentele Stribild. Concentrațiile de trazodonă pot crește în cazul administrării concomitente de cobicistat.	Se recomandă titrarea cu atenție a dozelor de antidepressive și monitorizarea răspunsului la acestea.
IMUNOSUPRESIVE		
Ciclosporină Sirolimus Tacrolimus	Nu a fost studiată interacțiunea cu niciuna dintre componentele Stribild. Concentrațiile acestor medicamente imunosupresive pot crește în cazul administrării concomitente de cobicistat.	În cazul administrării concomitente de Stribild se recomandă monitorizarea terapiei.
SEDATIVE/HIPNOTICE		
Buspironă Clorazepat Diazepam Estazolam Flurazepam Midazolam administrat pe cale orală Triazolam Zolpidem	Nu a fost studiată interacțiunea cu niciuna dintre componentele Stribild. Midazolam și triazolam sunt metabolizate în principal de CYP3A. Administrarea concomitentă cu Stribild poate determina creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale acestor medicamente, care se asociază cu posibilitatea apariției de reacții adverse grave și/sau care pun viața în pericol.	Este contraindicată administrarea concomitentă de Stribild și midazolam pe cale orală sau triazolam (vezi pct. 4.3). În cazul administrării altor sedative/hipnotice, poate fi necesară reducerea dozelor și se recomandă monitorizarea concentrațiilor.

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament Modificarea procentuală medie a ASC, C _{max} , C _{min} ¹	Recomandări privind administrarea concomitentă de Stribild
ANTIGUTOASE		
Colchicină	Nu a fost studiată interacțiunea cu niciuna dintre componentele Stribild. Administrarea concomitentă cu Stribild poate determina creșteri ale concentrațiilor plasmaticice ale acestui medicament.	Pot fi necesare reduceri ale dozelor de colchicină. Stribild nu trebuie administrat concomitent cu colchicină la pacienți cu insuficiență renală sau hepatică.

N/A = nu e aplicabil

NC = necalculat

ACOD = anticoagulant oral direct

¹ Când sunt disponibile date provenite din studii privind interacțiunile dintre medicamente.

² Studii efectuate cu elvitegravir potențat cu ritonavir.

³ Acestea sunt medicamente aparținând aceleiași clase, pentru care se anticipează interacțiuni similare.

⁴ Studiu efectuat cu Stribild.

⁵ Metabolitul predominant prezent în circulație al sofosbuvir.

⁶ Studiu desfășurat cu o doză suplimentară de voxilaprevir 100 mg, pentru a se atinge expunerile la voxilaprevir estimate la pacienții infectați cu VHC.

⁷ Studiu efectuat cu emtricitabină/tenofovir disoproxil + darunavir (800 mg) + ritonavir (100 mg).

⁸ Studiu efectuat cu un comprimat cu doze fixe de elvitegravir/cobicistat/emtricitabină/tenofovir alafenamidă.

Studii efectuate cu alte medicamente

Pe baza studiilor privind interacțiunile efectuate cu componentele Stribild, nu s-au observat și nu se anticipează interacțiuni medicamentoase semnificative din punct de vedere clinic între componentele Stribild și următoarele medicamente: entecavir, famciclovir, famotidină, omeprazol, ribavirină și sertralină.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă / contracepția la bărbați și femei

Administrarea Stribild trebuie însoțită de utilizarea de măsuri contraceptive eficace (vezi pct. 4.5).

Sarcina

Datele provenite din utilizarea Stribild la femeile gravide sunt inexistente sau limitate (mai puțin de 300 de rezultate obținute din sarcini). Cu toate acestea, un număr mare de date provenite de la femeile gravide (peste 1000 de rezultate obținute din sarcini) nu au evidențiat malformații sau efecte toxice feto/neo-natale asociate cu administrarea de emtricitabină și tenofovir disoproxil.

Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Tratamentul cu cobicistat și elvitegravir în timpul celui de-al doilea și al treilea trimestru de sarcină a demonstrat că are ca rezultat o expunere mai scăzută la elvitegravir (vezi pct. 5.2). Concentrațiile de cobicistat se diminuează și este posibil să nu se obțină o stimulare suficientă. Reducerea substanțială a expunerii la elvitegravir poate duce la eșec virusologic și la un risc crescut de transmitere a infecției HIV de la mamă la copil. Prin urmare, nu trebuie inițiat tratamentul cu Stribild în timpul sarcinii, iar femeile care rămân gravide în timpul tratamentului cu Stribild trebuie să treacă la o schemă de tratament alternativ (vezi pct. 4.4).

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă elvitegravirul sau cobicistatul se excretă în laptele uman. S-a demonstrat că emtricitabina și tenofovirul se excretă în laptele uman. În studiile la animale s-a demonstrat că elvitegravirul, cobicistatul și tenofovirul se excretă în lapte. Există informații insuficiente cu privire la efectele elvitegravirului, cobicistatului, emtricitabinei și tenofovirului disoproxil asupra nou-născuților/sugarilor. Ca urmare, Stribild nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Pentru a evita transmiterea infecției cu HIV la copil, se recomandă ca femeile care sunt în evidență cu HIV să nu-și alăpteze copiii.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date cu privire la efectul Stribild asupra fertilității la om. Studiile la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare ale elvitegravirului, cobicistatului, emtricitabinei sau tenofovir disoproxilului asupra fertilității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Stribild nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, pacienții trebuie informați că s-a observat apariția amețelilor, oboselii și insomniei în timpul tratamentului cu Stribild.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse raportate, considerate posibil sau probabil asociate tratamentului cu Stribild în studiile clinice până la 144 de săptămâni efectuate la pacienți adulți netratați anterior au fost greața (16%) și diareea (12%).

Cele mai frecvente reacții adverse raportate pentru Stribild în studiile clinice până la 48 de săptămâni efectuate la pacienții adulți cu supresie virală au fost greața (de la 3% până la 5%) și oboseala (6%).

La pacienții cărora li s-a administrat tenofovir disoproxil, s-au raportat cazuri rare de disfuncție renală, insuficiență renală și evenimente mai puțin frecvente de tubulopatie renală proximală (inclusiv sindrom Fanconi), care determină uneori anomalii osoase (contribuind ocazional la apariția fracturilor). Se recomandă monitorizarea funcției renale la pacienții cărora li se administrează Stribild (vezi pct. 4.4).

Întreruperea tratamentului cu Stribild la pacienții infectați concomitent cu HIV și VHB poate fi asociată cu exacerbări acute severe ale hepatitei (vezi pct. 4.4).

Rezumatul reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse asociate tratamentului cu Stribild, pe baza studiilor clinice de fază 3 GS-US-236-0102 și GS-US-236-0103 și reacțiile adverse asociate tratamentului cu emtricitabină și tenofovir disoproxil, observate în studiile clinice și ulterior punerii pe piață, în cazul utilizării în asociere cu alte medicamente antiretrovirale, sunt prezentate în Tabelul 2 de mai jos, clasificate în funcție de aparatele, sistemele și organele afectate și în funcție de cea mai mare frecvență observată. Frecvențele sunt definite ca foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$) sau rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$).

Tabelul 2: Rezumatul, sub formă de tabel, al reacțiilor adverse asociate tratamentului cu Stribild, pe baza experienței din studiile de fază 3 GS-US-236-0102 și GS-US-236-0103 și al reacțiilor adverse asociate tratamentului cu emtricitabină și tenofovir disoproxil, observate în studiile clinice și ulterior punerii pe piață, în cazul utilizării în asociere cu alte medicamente antiretrovirale

Frecvență	Reacție adversă
<i>Tulburări hematologice și limfatice:</i>	
Frecvente:	neutropenie ¹
Mai puțin frecvente:	anemie ^{1,2}
<i>Tulburări ale sistemului imunitar:</i>	
Frecvente:	reacții alergice ¹
<i>Tulburări metabolice și de nutriție:</i>	
Foarte frecvente:	hipofosfatemie ^{1,3}
Frecvente:	hiperglicemie ¹ , hipertrigliceridemie ¹ , inapetență
Mai puțin frecvente:	hipokaliemie ^{1,3}
Rare:	acidoză lactică ¹
<i>Tulburări psihice:</i>	
Frecvente:	insomnie, vise anormale
Mai puțin frecvente:	ideație suicidală și tentativă de sinucidere (la pacienți cu antecedente de depresie sau boală psihică), depresie
<i>Tulburări ale sistemului nervos:</i>	
Foarte frecvente:	cefalee, amețeală
<i>Tulburări gastro-intestinale:</i>	
Foarte frecvente:	diaree, vărsături, greață
Frecvente:	valori crescute ale amilazei inclusiv ale amilazei pancreatice ¹ , valori crescute ale lipazei serice ¹ , durere abdominală, dispepsie, constipație, distensie abdominală ¹ , flatulență
Mai puțin frecvente:	pancreatită ¹
<i>Tulburări hepatobiliare:</i>	
Frecvente:	valori crescute ale transaminazelor ¹ , hiperbilirubinemie ¹
Rare:	steatoză hepatică ¹ , hepatită ¹
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:</i>	
Foarte frecvente:	erupție cutanată tranzitorie
Frecvente:	erupții veziculo-buloase ¹ , erupții pustuloase ¹ , erupții maculo-papulare ¹ , prurit ¹ , urticarie ¹ , modificări ale pigmentării tegumentelor (hiperpigmentare) ^{1,2}
Mai puțin frecvente:	angioedem ¹
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv:</i>	
Foarte frecvente:	valori crescute ale creatinkinazei ¹
Frecvente:	densitate minerală osoasă scăzută
Mai puțin frecvente:	rabdomioliză ^{1,3} , slăbiciune musculară ^{1,3}
Rare:	osteomalacie (manifestată sub formă de dureri osoase și contribuind ocazional la apariția fracturilor) ^{1,3,5} , miopatie ^{1,3}
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare:</i>	
Frecvente:	valori crescute ale creatininei ⁴
Mai puțin frecvente:	insuficiență renală ⁴ , tubulopatie renală proximală inclusiv sindromul Fanconi dobândit ⁴ , proteinurie
Rare:	necroză tubulară acută ¹ , nefrită (inclusiv nefrită interstițială acută) ^{1,5} , diabet insipid nefrogen ¹
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:</i>	
Foarte frecvente:	astenie ¹
Frecvente:	dureri ¹ , oboseală

¹ Această reacție adversă nu a fost observată în studiile clinice de fază 3 pentru Stribild, dar a fost raportată în studiile clinice sau ulterior punerii pe piață a emtricitabinei sau tenofovir disoproxilului, în cazul utilizării în asociere cu alte medicamente antiretrovirale.

² La copii și adolescenți tratați cu emtricitabină a fost raportată frecvent anemia, iar modificările pigmentare tegumentare (hiperpigmentare) au apărut foarte frecvent.

³ Această reacție adversă poate să apară ca o consecință a tubulopatiei renale proximale. Nu se consideră că există o relație cauzală cu tenofovir disoproxil în absența acestei afecțiuni.

⁴ Vezi pct. 4.8, Descrierea reacțiilor adverse selectate, pentru mai multe detalii.

⁵ Această reacție adversă a fost raportată în timpul supravegherii ulterioare punerii pe piață a medicamentului pentru emtricitabină sau tenofovir disoproxil, dar nu a fost observată în studiile clinice randomizate, controlate, la adulți sau în studiile clinice la copii și adolescenți infectați cu HIV, pentru emtricitabină sau în studiile clinice randomizate, controlate sau în cadrul programului de acces prelungit cu tenofovir disoproxil, pentru tenofovir disoproxil. Categoria de frecvență a fost estimată printr-un calcul statistic, pe baza numărului total de pacienți cărora li s-a administrat emtricitabină în studii clinice randomizate, controlate (n = 1563) sau tenofovir disoproxil, în studii clinice randomizate, controlate și în programul de acces prelungit (n = 7319).

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Insuficiență renală

În general, tubulopatia renală proximală s-a remis sau s-a ameliorat după întreruperea tratamentului cu tenofovir disoproxil. Cu toate acestea, la unii pacienți, scăderea valorilor clearance-ului creatininei nu s-a remis complet, în pofida întreruperii tratamentului cu tenofovir disoproxil. Pacienții cu risc de insuficiență renală (cum sunt pacienții cu factori de risc renal la momentul inițial, boală cu HIV avansată, sau pacienții cărora li se administrează concomitent medicamente nefrotoxice) prezintă un risc crescut de recuperare incompletă a funcției renale, în pofida întreruperii tratamentului cu tenofovir disoproxil (vezi pct. 4.4).

În studiile clinice efectuate cu Stribild timp de 144 săptămâni, 13 (1,9%) subiecți din grupul tratat cu Stribild (n = 701) și 8 (2,3%) subiecți din grupul tratat cu ATV/r+FTC/tenofovir disoproxil (n = 355) au întrerupt administrarea medicamentului de studiu din cauza unei reacții adverse renale. Dintre subiecții care au întrerupt administrarea medicamentului, 7 subiecți din grupul tratat cu Stribild și 1 subiect din grupul tratat cu ATV/r+FTC/tenofovir disoproxil au întrerupt administrarea în primele 48 săptămâni. Tipurile de reacții adverse renale observate la administrarea Stribild au fost în concordanță cu experiența anterioară cu tenofovir disoproxil. La patru (0,6%) dintre subiecții la care s-a administrat Stribild s-au observat valori ale analizelor de laborator sugestive pentru tubulopatia proximală, ceea ce a impus întreruperea administrării Stribild în timpul primelor 48 săptămâni. Din săptămâna 48 până în săptămâna 144, nu s-au mai raportat alte cazuri de disfuncție renală tubulară proximală. Doi dintre cei patru subiecți prezentau insuficiență renală (valoarea estimată a clearance-ului creatininei sub 70 ml/min) la momentul inițial. După întreruperea administrării de Stribild, valorile analizelor de laborator ale celor 4 subiecți la care s-a evidențiat tubulopatia proximală s-au ameliorat fără consecințe clinice, însă nu au revenit complet la normal la toți subiecții. La trei (0,8%) dintre subiecții la care s-a administrat ATV/r+FTC/tenofovir disoproxil s-au observat valori ale analizelor de laborator sugestive pentru o disfuncție renală tubulară proximală, ceea ce a impus întreruperea administrării de ATV/r+FTC/tenofovir disoproxil după săptămâna 96 (vezi pct. 4.4).

S-a demonstrat că cobicistatul, una dintre componentele Stribild, determină scăderi ale valorilor estimate ale clearance-ului creatininei, datorită inhibării secreției tubulare de creatinină, fără afectarea funcției glomerulare renale. În studiile GS-US-236-0102 și GS-US-236-0103, scăderile valorilor estimate ale clearance-ului creatininei au fost observate la inițierea tratamentului cu Stribild, după care s-au stabilizat. Modificarea medie a ratei de filtrare glomerulară estimate (RFG_e) prin metoda Cockcroft-Gault, după 144 săptămâni de tratament, a fost de $-14,0 \pm 16,6$ ml/min pentru Stribild, $-1,9 \pm 17,9$ ml/min pentru EFV/FTC/tenofovir disoproxil și $-9,8 \pm 19,4$ ml/min pentru ATV/r+FTC/tenofovir disoproxil.

Acidoză lactică

Au fost raportate cazuri de acidoză lactică în cazul tenofovirului disoproxil administrat în monoterapie sau în asociere cu alte antiretrovirale. Pacienții cu factori predispozanți, cum sunt pacienții cu boală hepatică decompensată sau pacienții la care se administrează concomitent medicație cunoscută a induce acidoza lactică, prezintă un risc crescut de a dezvolta acidoză lactică severă în timpul tratamentului cu tenofovir disoproxil, inclusiv cu evoluție letală.

Parametri metabolici

În timpul terapiei antiretrovirale pot avea loc creșteri ale greutateii corporale, a concentrațiilor lipidelor plasmatică și a glicemiei (vezi pct. 4.4).

Sindromul reactivării imune

La pacienții infectați cu HIV, cu deficit imun sever la momentul inițierii TARC, poate să apară o reacție inflamatorie la infecțiile oportuniste asimptomatice sau reziduale. S-au raportat, de asemenea, tulburări autoimune (cum este boala Graves și hepatita autoimună); cu toate acestea, timpul raportat până la debut este mai variabil, iar aceste evenimente pot apărea la mai multe luni de la inițierea tratamentului (vezi pct. 4.4).

Osteonecroză

Au fost raportate cazuri de osteonecroză, în special la pacienții cu factori generali de risc dovediți, cu boală HIV avansată sau după expunere prelungită la TARC. Nu se cunoaște frecvența acestor cazuri (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Studii efectuate cu Stribild

Siguranța Stribild a fost evaluată pe o durată de 48 săptămâni, la 50 pacienți infectați cu HIV-1 netratați anterior, cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani, în cadrul unui studiu clinic în regim deschis (GS-US-236-0112, vezi pct. 5.1). În acest studiu, profilul de siguranță al Stribild a fost similar cu cel al adulților (vezi pct. 4.8, *Rezumatul reacțiilor adverse sub formă de tabel*). Dintre cei 50 pacienți adolescenți cărora li s-a administrat Stribild, DMO medie a crescut de la momentul inițial la săptămâna 48, +0,68% la nivelul coloanei vertebrale lombare și +0,77% la nivelul întregului organism cu excepția capului. Modificările medii de la momentul inițial ale scorurilor Z pentru DMO (ajustate pe baza înălțimii și vârstei) au fost de -0,09 la nivelul coloanei vertebrale lombare și -0,12 la nivelul întregului organism cu excepția capului la săptămâna 48.

Studii efectuate cu emtricitabină

Evaluarea reacțiilor adverse asociate cu emtricitabina se bazează pe experiența din trei studii la copii și adolescenți (n = 169), în cadrul cărora copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 4 luni și 18 ani infectați cu HIV, netratați anterior (n = 123) și tratați anterior (n = 46) au fost tratați cu emtricitabină în asociere cu alte medicamente antiretrovirale. În plus față de reacțiile adverse raportate la adulți, anemia (9,5%) și modificările pigmentării tegumentelor (31,8%) au apărut mai frecvent în studiile clinice la copii și adolescenți, decât la adulți (vezi pct. 4.8, *Rezumatul reacțiilor adverse sub formă de tabel*).

Studii efectuate cu tenofovir disoproxil

Evaluarea reacțiilor adverse asociate cu tenofovir disoproxil se bazează pe două studii clinice randomizate (studiile GS-US-104-0321 și GS-US-104-0352), efectuate la 184 pacienți copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 2 și < 18 ani) infectați cu HIV-1 cărora li s-a administrat tratament cu tenofovir disoproxil (n = 93) sau cu placebo/comparator activ (n = 91) în asociere cu alte medicamente antiretrovirale, pe o perioadă de 48 săptămâni (vezi pct. 5.1). Reacțiile adverse observate la copii și adolescenți cărora li s-a administrat tratament cu enofovir disoproxil au fost în concordanță cu cele observate în studiile efectuate cu tenofovir disoproxil la adulți (vezi pct. 4.8, *Rezumatul reacțiilor adverse sub formă de tabel*).

Au fost raportate scăderi ale DMO la copii și adolescenți. La adolescenții (cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani) infectați cu HIV-1, scorurile Z ale DMO observate la subiecții cărora li s-a administrat tenofovir disoproxil au fost mai mici decât cele observate la subiecții cărora li s-a administrat placebo. La copiii (cu vârsta cuprinsă între 2 și 15 ani) infectați cu HIV-1, scorurile Z ale DMO observate la subiecții care au efectuat conversia la administrarea de tenofovir disoproxil au fost mai mici decât cele observate la subiecții la care s-a menținut schema de tratament conținând stavudină sau zidovudină (vezi pct. 4.4 și 5.1).

În studiul GS-US-104-0352, 89 copii cu o vârstă medie de 7 ani (interval: între 2 și 15 ani) au fost expuși la tenofovir disoproxil pe o perioadă cu o durată mediană de 331 săptămâni. Opt dintre cei 89 pacienți (9,0%) au încetat tratamentul cu medicamentul de studiu din cauza unor evenimente adverse renale. La 5 subiecți (5,6%) s-au constatat rezultate ale analizelor de laborator concordante din

punct de vedere clinic cu tubulopatia renală proximală, iar 4 dintre aceștia au încetat tratamentul cu tenofovir disoproxil. Șapte pacienți au înregistrat valori ale ratei de filtrare glomerulară (RFG) estimate cuprinse între 70 și 90 ml/min/1,73 m². Dintre aceștia, 3 pacienți au înregistrat o scădere clinic semnificativă a RFG estimate în timpul terapiei, care s-a ameliorat după încetarea administrării de tenofovir disoproxil.

Datele disponibile privind siguranța la copii cu vârsta sub 12 ani sunt insuficiente. Nu se recomandă utilizarea Stribild la această grupă de pacienți (vezi pct. 4.2).

Alt(e) grup(e) special(e) de pacienți

Pacienți cu insuficiență renală

Deoarece tenofovir disoproxil poate provoca toxicitate renală, se recomandă monitorizarea atentă a funcției renale la orice adult cu insuficiență renală, cărui i se administrează Stribild (vezi pct. 4.2, 4.4 și 5.2). Utilizarea Stribild nu este recomandată la copii și adolescenți cu insuficiență renală (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Exacerbări ale hepatitei după întreruperea tratamentului

La pacienții infectați concomitent cu HIV și VHB au fost observate manifestări clinice și de laborator ale hepatitei, după întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

În caz de supradozaj, pacientul trebuie monitorizat pentru a decela apariția manifestărilor de toxicitate (vezi pct. 4.8) și, dacă este necesar, trebuie aplicat tratamentul standard de susținere a funcțiilor vitale.

Nu există niciun antidot specific pentru supradozajul cu Stribild. Deoarece elvitegravirul și cobicistatul se leagă în mare măsură de proteinele plasmatică, este puțin probabil ca aceste substanțe să fie eliminate în mod semnificativ prin hemodializă sau dializă peritoneală. Până la 30% din doza de emtricitabină și aproximativ 10% din doza de tenofovir pot fi eliminate prin hemodializă. Nu se știe dacă emtricitabina sau tenofovirusul pot fi eliminate prin dializă peritoneală.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antivirale pentru utilizare sistemică; antivirale pentru tratamentul infecțiilor cu HIV, combinații, codul ATC: J05AR09

Mecanism de acțiune și efecte farmacodinamice

Elvitegravirul este un inhibitor al transferului catenar mediat de integraza (ITCI) HIV-1. Integraza este o enzimă codificată de HIV-1 necesară pentru replicarea virală. Inhibarea integrazei împiedică integrarea ADN-ului HIV-1 în ADN-ul genomic al celulei gazdă, blocând formarea provirusului HIV-1 și propagarea infecției virale.

Cobicistat este un inhibitor selectiv al enzimelor subfamiliei CYP3A a citocromului P450; cobicistatul inhibă mecanismul de acțiune al acestor enzime. Inhibarea de către cobicistat a metabolismului mediat de CYP3A amplifică expunerea sistemică la medicamente care sunt substraturi pentru CYP3A, cum

este elvitegravirul; biodisponibilitatea unor asemenea medicamente este limitată, iar timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este redus din cauza metabolizării mediate de CYP3A.

Emtricitabina este un analog nucleozidic al citidinei. Tenofovir disoproxil este convertit *in vivo* în tenofovir, un analog nucleozidic monofosfat (nucleotid) al adenzin monofosfatului. Atât emtricitabina, cât și tenofovirul au activitate specifică asupra virusului imunodeficienței umane (HIV-1 și HIV-2) și virusului hepatitic B.

Emtricitabina și tenofovirul sunt fosforilate de către enzimele celulare cu formarea de emtricitabină trifosfat și respectiv tenofovir difosfat. Studiile *in vitro* au evidențiat că atât emtricitabina, cât și tenofovirul pot fi fosforilate complet în celule când sunt administrate concomitent. Emtricitabina trifosfat și tenofovirul difosfat inhibă competitiv reverstrascriptaza HIV-1, determinând astfel întreruperea lanțului de ADN.

Atât emtricitabina trifosfat, cât și tenofovirul difosfat sunt inhibitori slabi ai ADN-polimerazelor la mamifere și nu au existat dovezi care să ateste toxicitatea mitocondrială *in vitro* sau *in vivo*.

Activitate antivirală *in vitro*

Combinațiile conținând două substanțe active, precum și combinația triplă de elvitegravir, emtricitabină și tenofovir au demonstrat activitate sinergică la nivelul culturilor de celule. Activitatea sinergică antivirală a elvitegravirului, emtricitabinei și tenofovirului a fost menținută în cazul testării în prezența cobicistatului. Nu s-a observat niciun fel de antagonism pentru niciuna dintre aceste combinații.

Activitatea antivirală a elvitegravirului împotriva tulpinilor de HIV-1 de laborator și izolate în clinică a fost evaluată pe celule limfoblastoide, pe monocite/macrofage și pe limfocite din sângele periferic; valorile concentrației eficace 50% (CE₅₀) au fost cuprinse între 0,02 și 1,7 nM. În culturi de celule, elvitegravirul a prezentat activitate antivirală împotriva subtipurilor A, B, C, D, E, F, G și O ale HIV-1 (valori ale CE₅₀ cuprinse între 0,1 și 1,3 nM) și activitate împotriva HIV-2 (CE₅₀ de 0,53 nM).

Cobicistatul nu prezintă activitate anti-HIV detectabilă și nu antagonizează sau potențează efectele antivirale ale elvitegravirului, emtricitabinei sau tenofovirului.

Activitatea antivirală a emtricitabinei împotriva tulpinilor de HIV-1 de laborator și izolate în clinică a fost evaluată pe linii de celule limfoblastoide, pe linia de celule MAGI-CCR5 și pe celule mononucleare din sângele periferic. Valorile CE₅₀ pentru emtricitabină au fost cuprinse între 0,0013 și 0,64 μM. În culturi de celule, emtricitabina a prezentat activitate antivirală împotriva subtipurilor A, B, C, D, E, F și G ale HIV-1 (valori ale CE₅₀ cuprinse între 0,007 și 0,075 μM) și a demonstrat activitate specifică împotriva tulpinii HIV-2 (valori ale CE₅₀ cuprinse între 0,007 și 1,5 μM).

Activitatea antivirală a tenofovirului împotriva tulpinilor de HIV-1 de laborator și izolate în clinică a fost evaluată pe linii de celule limfoblastoide, pe monocite/macrofage primare și pe limfocite din sângele periferic. Valorile CE₅₀ pentru tenofovir au fost cuprinse între 0,04 și 8,5 μM. În culturi de celule, tenofovirul a prezentat activitate antivirală împotriva subtipurilor A, B, C, D, E, F, G și O ale HIV-1 (valori ale CE₅₀ cuprinse între 0,5 și 2,2 μM) și activitate specifică împotriva tulpinii HIV-2 (valori ale CE₅₀ cuprinse între 1,6 și 5,5 μM).

Rezistența

În culturi de celule

Rezistența la emtricitabină sau tenofovir a fost observată *in vitro* și în HIV-1 la unii pacienți, din cauza apariției substituției M184V sau M184I, care determină rezistența la emtricitabină, la nivelul reverstrascriptazei sau a substituției K65R, care determină rezistența la tenofovir, la nivelul reverstrascriptazei. În plus, tenofovir disoproxil a determinat selecția clinică a substituției K70E la

nivelul reverstranscriptazei HIV-1, substituție asociată cu o scădere de proporții reduse a sensibilității la abacavir, emtricitabină, tenofovir și lamivudină.

Virusurile rezistente la emtricitabină, care prezintă substituția M184V/I, au demonstrat rezistență încrucișată la lamivudină, dar și-au menținut sensibilitatea la didanozină, stavudină, tenofovir și zidovudină. Substituția K65R poate fi de asemenea selectată de abacavir, stavudină sau didanozină, având ca rezultat o sensibilitate scăzută la aceste medicamente, precum și la lamivudină, emtricitabină și tenofovir. Administrarea de tenofovir disoproxil trebuie evitată la pacienții infectați cu HIV-1 care prezintă substituția K65R.

La pacienți, HIV-1 exprimând trei sau mai multe mutații asociate analogilor timidinei (MAT), care includ mutația M41L sau L210W la nivelul reverstranscriptazei, a prezentat o sensibilitate scăzută la tenofovir disoproxil.

În culturi de celule au fost selectate tulpini de HIV-1 cu sensibilitate redusă la elvitegravir. Sensibilitatea redusă la elvitegravir s-a asociat cel mai frecvent cu substituțiile T66I, E92Q și Q148R la nivelul integrazei. Alte substituții la nivelul integrazei observate în urma selecției pe culturi de celule au inclus H51Y, F121Y, S147G, S153Y, E157Q și R263K. HIV-1 împreună cu substituțiile T66A/K, Q148H/K și N155H selectate de raltegravir au demonstrat rezistență încrucișată la elvitegravir. Mutațiile primare pentru raltegravir/elvitegravir nu afectează sensibilitatea *in vitro* a dolutegravirului ca mutațiile unice, iar prezența suplimentară de mutații secundare (cu excepția Q148) nu conduce, de asemenea, la modificări relevante de ordinul a câtorva ori în experimentele cu mutații direcționate pe sit.

Nu s-a demonstrat apariția niciunui fel de rezistență la cobicistat pentru HIV-1 *in vitro*, datorită absenței activității antivirale a acestuia.

S-a observat rezistență încrucișată substanțială la raltegravir pentru majoritatea tulpinilor de HIV-1 rezistente la elvitegravir, precum și rezistență încrucișată substanțială la lamivudină pentru tulpinile rezistente la emtricitabină. Pacienții la care a eșuat tratamentul cu Stribild și care aveau HIV-1 la care au apărut substituții asociate cu rezistența la Stribild prezentau virus care a rămas sensibil la toți IP, INNRT și la majoritatea celorlalți INNRT.

La pacienți netratați anterior

Într-o analiză cumulată a datelor provenind de la pacienți netratați anterior cu medicamente antiretrovirale, la care s-a administrat Stribild în studiile de fază 3 GS-US-236-0102 și GS-US-236-0103 până în săptămâna 144, genotiparea a fost efectuată pe tulpinile HIV-1 izolate din plasma tuturor pacienților cu eșec virusologic confirmat sau care aveau ARN HIV-1 > 400 copii/ml în momentul eșecului virusologic, în săptămânile 48, 96, 144 sau la întreruperea tratamentului în perioada inițială. În săptămâna 144 s-a observat prezența uneia sau a mai multor substituții primare asociate cu rezistența la elvitegravir, emtricitabină sau tenofovir, la 18 din cei 42 pacienți cu date genotipice evaluabile, provenite de la tulpini izolate la inițierea studiului și în caz de eșec al tratamentului cu Stribild (2,6%, 18/701 pacienți). Dintre cei 18 pacienți la care a apărut rezistența virală, la 13 pacienți aceasta a apărut până în săptămâna 48, la 3 pacienți între săptămânile 48 și 96, iar la 2 pacienți rezistența a apărut între săptămânile 96 și 144 de tratament. Substituțiile care au apărut au fost M184V/I (n = 17) și K65R (n = 5) la nivelul reverstranscriptazei, E92Q (n = 9), N155H (n = 5), Q148R (n = 3), T66I (n = 2) și T97A (n = 1) la nivelul integrazei. Alte substituții apărute la nivelul integrazei, în plus față de o substituție primară asociată cu rezistența la ITCI, au fost H51Y, L68V, G140C, S153A, E157Q și G163R; fiecare dintre aceste mutații a fost observată într-un singur caz. La majoritatea pacienților la care au apărut substituții asociate cu rezistența la elvitegravir au apărut substituții asociate cu rezistența atât la emtricitabină, cât și la elvitegravir. În analizele fenotipice ale tulpinilor de la pacienți din populația la care s-a efectuat analizat rezistenței, 13 pacienți (31%) au prezentat tulpini de HIV-1 cu sensibilitate redusă la elvitegravir, 17 pacienți (40%) au prezentat tulpini cu sensibilitate redusă la emtricitabină, iar 2 pacienți (5%) au prezentat tulpini cu sensibilitate redusă la tenofovir.

În Studiul GS-US-236-0103, la momentul inițial, 27 pacienți tratați cu Stribild au prezentat HIV-1 cu substituția K103N la nivelul reverstranscriptazei, asociată INNRT; succesul virusologic (82% în săptămâna 144) observat la acești pacienți a fost similar celui observat în populația globală (78%), fără să apară rezistență la elvitegravir, emtricitabină sau tenofovir a tulpinilor lor HIV-1.

La pacienți cu supresie virală

Nu a fost identificată apariția rezistenței la Stribild în studiile clinice efectuate la pacienți cu supresie virală la care s-a efectuat conversia de la o schemă de tratament conținând un inhibitor de protează potențat cu ritonavir (IP+RTV) (studiul GS-US-236-0115), un INNRT (studiul GS-US-236-0121) sau raltegravir (RAL) (studiul GS-US-236-0123).

Douăzeci de pacienți din aceste studii, la care s-a efectuat conversia la Stribild, avuseseră substituția K103N asociată INNRT în cadrul genotipului din antecedente, înainte de începerea tratamentului antiretroviral inițial. La optsprezece dintre acești 20 pacienți s-a menținut supresia virală până la săptămâna 48. Din cauza încălcării protocolului, doi pacienți cu substituții K103N istorice au întrerupt prematur tratamentul, cu ARN HIV-1 < 50 copii/ml.

Experiență clinică

Eficacitatea Stribild la pacienți adulți infectați cu HIV-1, netratați anterior, se bazează pe analiza datelor obținute după 144 săptămâni de tratament, provenite din 2 studii randomizate, în regim dublu-orb, controlate cu comparator activ, de fază 3, GS-US-236-0102 și GS-US-236-0103 (n = 1408). Eficacitatea Stribild la pacienți adulți infectați cu HIV-1, cu supresie virală, se bazează pe analiza datelor obținute după 48 săptămâni de tratament, provenite din două studii randomizate, în regim deschis (studiile GS-US-236-0115 și GS-US-236-0121) și un studiu cu grup unic de tratament, în regim deschis (studiul GS-US-236-0123) (n = 910; s-a administrat Stribild la 628 pacienți).

Pacienți adulți infectați cu HIV-1, netratați anterior

În Studiul GS-US-236-0102, pacienții adulți infectați cu HIV-1, netratați anterior cu medicamente antiretrovirale, au primit tratament cu Stribild, o dată pe zi, sau tratament cu combinația cu doze fixe de EFV/FTC/ tenofovir disoproxil, o dată pe zi. În Studiul GS-US-236-0103, pacienții adulți infectați cu HIV-1, netratați anterior cu medicamente antiretrovirale, au primit tratament cu Stribild, o dată pe zi, sau atazanavir potențat cu ritonavir (ATV/r) plus combinația cu doze fixe de FTC/tenofovir disoproxil, o dată pe zi. În ambele studii, rata de răspuns virusologic în ambele grupuri de tratament a fost evaluată în săptămâna 48. Răspunsul virusologic a fost definit drept atingerea unei încărcături virale nedetectabile (< 50 copii ARN HIV-1/ml, la analiza instantanee).

Pentru ambele Studii, GS-US-236-0102 și GS-US-236-0103, caracteristicile pacienților la inițierea studiilor și rezultatele sunt prezentate în Tabelul 3 și respectiv Tabelul 4.

Tabelul 3: Date demografice și caracteristici la inițierea studiilor pentru pacienții adulți infectați cu HIV-1, netratați anterior cu medicamente antiretrovirale, incluși în studiile GS-US-236-0102 și GS-US-236-0103

	Studiul GS-US-236-0102		Studiul GS-US-236-0103	
	Stribild n = 348	EFV/FTC/ tenofovir disoproxil n = 352	Stribild n = 353	ATV/r + FTC/ tenofovir disoproxil n = 355
Date demografice				
Vârsta medie, ani (interval)	38,0 (18-67)		38,0 (19-72)	
Sex				
Bărbați	89%		90%	
Femei	11%		10%	
Origine etnică				
Caucaziană	63%		74%	
Rasă neagră/afro-americană	28%		17%	
Asiatică	2%		5%	
Altele	7%		4%	
Caracteristici inițiale ale bolii ^a				
Valoarea medie inițială a ARN HIV-1 plasmatic (interval), log ₁₀ copii/ml	4,8 (2,6-6,5)		4,8 (1,7-6,6)	
Procentul de subiecți cu încărcătură virală > 100000 copii/ml	33		40	
Valoarea medie a numărului inițial de celule CD4+ (interval), x 10 ⁶ celule/l	386 (3-1348)		370 (5-1132)	
Procentul de subiecți cu un număr de celule CD4+ < 200 celule/mm ³	13		13	

a Pacienții au fost stratificați în funcție de valoarea inițială a ARN HIV-1 în ambele studii.

Tabelul 4: Rezultatele privind răspunsul virusologic la tratamentul randomizat din studiile GS-US-236-0102 și GS-US-236-0103 la săptămâna 48 (la analiza instantanee)^a și la săptămâna 144^b

	Săptămâna 48				Săptămâna 144			
	Studiul GS-US-236-0102		Studiul GS-US-236-0103		Studiul GS-US-236-0102		Studiul GS-US-236-0103	
	Stribild n = 348	EFV/ FTC/ tenofovir disoproxil n = 352	Stribild n = 353	EFV/ FTC/ tenofovir disoproxil n = 355	Stribild n = 348	EFV/ FTC/ tenofovir disoproxil n = 352	Stribild n = 353	ATV/r + FTC/ tenofovir disoproxil n = 355
Succes virusologic ARN HIV-1 < 50 copii/ml	88%	84%	90%	87%	80%	75%	78%	75%
Diferența între tratamente	3,6% (Î 95% = -1,6%; 8,8%)		3,0% (Î 95% = -1,9%; 7,8%)		4,9% (Î 95% = -1,3%; 11,1%)		3,1% (Î 95% = -3,2%; 9,4%)	
Eșec virusologic^c	7%	7%	5%	5%	7%	10%	8%	7%
Fără date virusologice la intervalul de evaluare pentru săptămâna 48 sau 144								

	Săptămâna 48				Săptămâna 144			
	Studiul GS-US-236-0102		Studiul GS-US-236-0103		Studiul GS-US-236-0102		Studiul GS-US-236-0103	
	Stribild n = 348	EFV/ FTC/ tenofovir disoproxil n = 352	Stribild n = 353	EFV/ FTC/ tenofovir disoproxil n = 355	Stribild n = 348	EFV/ FTC/ tenofovir disoproxil n = 352	Stribild n = 353	ATV/r + FTC/ tenofovir disoproxil n = 355
Întreruperea medicamentului de studiu din cauza evenimentelor adverse sau decesului ^d	3%	5%	3%	5%	6%	8%	6%	8%
Întreruperea medicamentului de studiu din alte motive și ultima valoare disponibilă a ARN HIV-1 < 50 copii/ml ^e	2%	3%	2%	3%	5%	7%	8%	9%
Absența datelor în intervalul de evaluare, însă urmând tratament cu medicamentul de studiu	0%	0%	0%	0%	1%	0%	1%	1%

a Intervalul de evaluare pentru săptămâna 48 a fost cuprins între ziua 309 și ziua 378 (inclusiv).

b Intervalul de evaluare pentru săptămâna 144 a fost cuprins între ziua 967 și ziua 1050 (inclusiv).

c Include subiecții care au avut ≥ 50 copii/ml în intervalul de evaluare pentru săptămâna 48 sau pentru săptămâna 144, subiecții care au întrerupt mai devreme datorită absenței sau pierderii eficacității, subiecții care au întrerupt din alte motive decât un eveniment advers, deces sau pierderea eficacității, iar la momentul întreruperii au avut o încărcătură virală ≥ 50 copii/ml.

d Include pacienții care au întrerupt datorită unui eveniment advers sau decesului în orice moment, din ziua 1 a studiului până la intervalul de evaluare, dacă acest lucru a condus la absența datelor virusologice cu privire la tratament în timpul intervalului de evaluare.

e Include subiecții care au întrerupt din alte motive decât un eveniment advers, deces sau absența sau pierderea eficacității, de exemplu retragerea consimțământului, pierduți din urmărire etc.

Stribild a îndeplinit criteriile de non-inferioritate cu privire la atingerea valorii ARN HIV-1 < 50 copii/ml comparativ cu efavirenz/emtricitabină/ tenofovir disoproxil și comparativ cu atazanavir/ritonavir + emtricitabină/tenofovir disoproxil.

În Studiul GS-US-236-0102, creșterea medie a numărului de celule CD4+ de la momentul inițial la săptămâna 48 a fost de 239 celule/mm³ la pacienții tratați cu Stribild și 206 celule/mm³ la pacienții tratați cu EFV/FTC/tenofovir disoproxil. Creșterea medie a numărului de celule CD4+ de la momentul inițial la săptămâna 144 a fost de 321 celule/mm³ la pacienții tratați cu Stribild și 300 celule/mm³ la pacienții tratați cu EFV/FTC/tenofovir disoproxil. În Studiul GS-US-236-0103, creșterea medie a numărului de celule CD4+ de la momentul inițial la săptămâna 48 a fost de 207 celule/mm³ la pacienții tratați cu Stribild și 211 celule/mm³ la pacienții tratați cu ATV/r+FTC/tenofovir disoproxil. Creșterea medie a numărului de celule CD4+ de la momentul inițial la săptămâna 144 a fost de 280 celule/mm³ la pacienții tratați cu Stribild și 293 celule/mm³ la pacienții tratați cu ATV/r+FTC/tenofovir disoproxil.

Pacienți infectați cu HIV-1, cu supresie virală

În studiul GS-US-236-0115 și în studiul GS-US-236-0121, pacienții trebuiau să se afle la prima sau la a doua schemă de tratament antiretroviral, fără antecedente de eșec virusologic, să nu prezinte și să nu fi prezentat în antecedente, rezistență la componentele antiretrovirale ale Stribild și trebuiau să fi prezentat supresie datorată tratamentului cu un IP+RTV sau un INNRT în asociere cu FTC/tenofovir disoproxil (ARN HIV-1 < 50 copii/ml) timp de cel puțin șase luni înainte de selectare. Pacienții au fost

randomizați în raport de 2:1 fie pentru a se efectua conversia la Stribild, fie pentru a rămâne la aceeași schemă de tratament antiretroviral de la momentul inițial (SBR) timp de 48 săptămâni. În studiul GS-US-236-0115, ratele de succes virusologic au fost: Stribild 93,8% (272 din 290 pacienți); SBR 87,1% (121 din 139 pacienți). Creșterea medie a numărului de celule CD4+ de la momentul inițial la săptămâna 48 a fost de 40 celule/mm³ la pacienții tratați cu Stribild și 32 celule/mm³ la pacienții tratați cu IP+RTV+FTC/tenofovir disoproxil. În studiul GS-US-236-0121, ratele de succes virusologic au fost: Stribild 93,4% (271 din 290 pacienți) și SBR 88,1% (126 din 143 pacienți). Creșterea medie a numărului de celule CD4+ de la momentul inițial la săptămâna 48 a fost de 56 celule/mm³ la pacienții tratați cu Stribild și 58 celule/mm³ la pacienții tratați cu INNRT+FTC/tenofovir disoproxil.

În studiul GS-US-236-0123, pacienților trebuia să li se fi administrat anterior numai RAL în asociere cu FTC/tenofovir disoproxil ca primă schemă de tratament antiretroviral timp de cel puțin șase luni. Trebuia ca pacienții să fi prezentat supresie timp de cel puțin șase luni înainte de intrarea în studiu, să nu prezinte și să nu fi prezentat antecedente de rezistență la componentele antiretrovirale ale Stribild și să aibă ARN HIV-1 < 50 copii/ml la selectare. La toți cei 48 pacienți cărora li s-a administrat cel puțin o doză de Stribild s-a menținut supresia (ARN HIV-1 < 50 copii/ml) până în săptămâna 48. Creșterea medie a numărului de celule CD4+ de la momentul inițial la săptămâna 48 a fost de 23 celule/mm³.

Copii și adolescenți

Studii efectuate cu Stribild

Eficacitatea și siguranța Stribild la adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și sub 18 ani infectați cu HIV-1, netratați anterior se bazează pe analizele datelor la 48 săptămâni din studiul deschis cu grup unic GS-US-236-0112 (N=50). Vârsta medie a fost de 15 ani (interval: 12–17 ani), 70% din subiecți au fost de sex masculin, 68% de rasă neagră, 28% de rasă asiatică. La momentul inițial, concentrațiile plasmatice medii ale ARN HIV-1 au fost de 4,60 log₁₀ copii/ml, numărul mediu de celule CD4+ a fost de 399 celule/mm³ (interval: 133–734) și valoarea procentuală medie a CD4+ a fost de 20,9% (interval: 4,5%–41,1%). Douăzeci la sută au prezentat concentrații ale ARN HIV-1 de > 100.000 copii/ml la momentul inițial.

La săptămâna 48, 44 din 50 (88%) adolescenți tratați cu Stribild au atins concentrații ale ARN HIV-1 < 50 copii/ml și 4 au atins concentrații ale ARN HIV-1 ≥ 50 copii/ml; 1 pacient a încetat administrarea medicamentului de studiu, iar pentru 1 pacient nu au existat date virologice la săptămâna 48. Scăderea medie a ARN HIV-1 a fost de –3,16 log₁₀ copii/ml, iar creșterea medie a numărului de celule CD4+ a fost de 229 celule/mm³. Nu a fost detectată rezistență emergentă la Stribild până la săptămâna 48.

Studii efectuate cu emtricitabină

La sugari și copii cu vârsta mai mare de 4 luni, majoritatea pacienților cărora li s-a administrat emtricitabină au atins sau au menținut supresia completă a ARN HIV-1 plasmatic la 48 săptămâni (89% au atins ≤ 400 copii/ml și 77% au atins ≤ 50 copii/ml).

Studii efectuate cu tenofovir disoproxil

În studiul GS-US-104-0321, 87 pacienți cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani infectați cu HIV-1, tratați anterior, au fost tratați cu tenofovir disoproxil (n = 45) sau placebo (n = 42) în asociere cu o schemă de tratament de fond optimizată (STFO) pe o perioadă de 48 săptămâni. Din cauza limitărilor studiului, nu a fost demonstrat un beneficiu al tenofovir disoproxilului comparativ cu placebo pe baza concentrațiilor plasmatice ale ARN HIV-1 la săptămâna 24.

La pacienții cărora li s-a administrat tratament cu tenofovir disoproxil sau placebo, scorul Z mediu al DMO la nivelul coloanei vertebrale lombare a fost de -1,004 și -0,809, iar scorul Z mediu al DMO la nivelul întregului organism a fost de -0,866 și -0,584, respectiv, la momentul inițial. Modificările medii la săptămâna 48 (sfârșitul fazei în regim dublu-orb) au fost de -0,215 și -0,165 pentru scorul Z al DMO la nivelul coloanei vertebrale lombare și de -0,254 și -0,179 pentru scorul Z al DMO la nivelul întregului organism la grupurile tratate cu tenofovir disoproxil și respectiv placebo. Rata medie de creștere a DMO a fost mai mică la grupul tratat cu tenofovir disoproxil comparativ cu grupul cu placebo. La săptămâna 48, șase adolescenți din grupul tratat cu tenofovir disoproxil și un adolescent

din grupul cu placebo au manifestat pierderi semnificative ale DMO la nivelul coloanei vertebrale lombare (definite ca pierdere > 4%). În rândul a 28 pacienți cărora și s-a administrat tratament cu tenofovir disoproxil pe o perioadă de 96 săptămâni, scorurile Z ale DMO au scăzut cu -0,341 la nivelul coloanei vertebrale lombare și cu -0,458 la nivelul întregului organism.

În studiul GS-US-104-0352, 97 pacienți cu vârsta cuprinsă între 2 și < 12 ani, tratați anterior, cu supresie virologică stabilă cu ajutorul unor scheme de tratament conținând stavudină sau zidovudină au fost randomizați fie la înlocuirea stavudinei sau zidovudinei cu tenofovir disoproxil (n = 48), fie la continuarea schemei de tratament inițiale (n = 49) pe o perioadă de 48 săptămâni. La săptămâna 48, 83% dintre pacienții din grupul de tratament cu tenofovir disoproxil și 92% dintre pacienții din grupul de tratament cu stavudină sau zidovudină au prezentat concentrații ale ARN HIV-1 de < 400 copii/ml. Diferența în proporția de pacienți care au menținut concentrații < 400 copii/ml la săptămâna 48 a fost influențată în principal de numărul mare de încetări ale administrării în grupul de tratament cu tenofovir disoproxil. După excluderea datelor lipsă, 91% dintre pacienții din grupul de tratament cu tenofovir disoproxil și 94% dintre pacienții din grupul de tratament cu stavudină sau zidovudină au prezentat concentrații ale ARN HIV-1 de < 400 copii/ml la săptămâna 48.

Au fost raportate scăderi ale DMO la copii și adolescenți. La pacienții cărora li s-a administrat tratament cu tenofovir disoproxil sau stavudină ori zidovudină, scorul Z mediu al DMO la nivelul coloanei vertebrale lombare a fost de -1,034 și -0,498, iar scorul Z mediu al DMO la nivelul întregului organism a fost de -0,471 și -0,386, respectiv, la momentul inițial. Modificările medii la săptămâna 48 (sfârșitul fazei randomizate) au fost de 0,032 și 0,087 pentru scorul Z al DMO la nivelul coloanei vertebrale lombare și de -0,184 și -0,027 pentru scorul Z al DMO la nivelul întregului organism la grupurile tratate cu tenofovir disoproxil și respectiv stavudină sau zidovudină. Rata medie a câștigului osos la nivelul coloanei vertebrale lombare la săptămâna 48 a fost similară între grupul de tratament cu tenofovir disoproxil și grupul de tratament cu stavudină sau zidovudină. Câștigul osos la nivelul întregului organism a fost mai mic la grupul tratat cu tenofovir disoproxil comparativ cu grupul de tratament cu stavudină sau zidovudină. Un subiect tratat cu tenofovir disoproxil a prezentat și niciun subiect tratat cu stavudină sau zidovudină nu a prezentat pierdere semnificativă a DMO la nivelul coloanei vertebrale lombare (> 4%) la săptămâna 48. Scorurile Z ale DMO au scăzut cu -0,012 la nivelul coloanei vertebrale lombare și cu -0,338 la nivelul întregului organism la 64 pacienți tratați cu tenofovir disoproxil pe o perioadă de 96 săptămâni. Scorurile Z ale DMO nu au fost ajustate în funcție de înălțime și greutate.

În studiul GS-US-104-0352, 8 din 89 copii și adolescenți (9,0%) expuși la tenofovir disoproxil au încetat administrarea medicamentului de studiu din cauza unor evenimente adverse renale. La 5 subiecți (5,6%) s-au constatat rezultate ale analizelor de laborator concordante din punct de vedere clinic cu tubulopatia renală proximală, iar 4 dintre aceștia au încetat tratamentul cu tenofovir disoproxil (expunerea mediană la tenofovir disoproxil: 331 săptămâni).

Siguranța și eficacitatea Stribild la copii cu vârsta sub 12 ani nu au fost stabilite (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea orală de Stribild împreună cu alimente la subiecți infectați cu HIV-1, concentrațiile plasmatice maxime au fost atinse la 4 ore după administrarea dozei pentru elvitegravir, la 3 ore după administrarea dozei pentru cobicistat, la 3 ore după administrarea dozei pentru emtricitabină și la 2 ore pentru tenofovir, în urma conversiei rapide a tenofovir disoproxilului. Valorile medii ale C_{max} , ASC_{tau} , și $C_{pre-doză}$ (media $\pm$ DS) la starea de echilibru, după administrarea de doze multiple de Stribild la subiecți infectați cu HIV-1, au fost $1,7 \pm 0,39 \mu\text{g/ml}$, $23 \pm 7,5 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ și respectiv $0,45 \pm 0,26 \mu\text{g/ml}$ pentru elvitegravir, ceea ce reprezintă un coeficient de inhibiție de ~ 10 (raportul dintre $C_{pre-doză}$: CI_{95} , ajustat pentru legarea de proteine, pentru virusul HIV-1 de tip sălbatic). Valorile medii corespunzătoare ale C_{max} , ASC_{tau} și $C_{pre-doză}$ (media $\pm$ DS) la starea de echilibru au fost

1,1 ± 0,40 µg/ml, 8,3 ± 3,8 µg•h/ml și 0,05 ± 0,13 µg/ml pentru cobicistat, 1,9 ± 0,5 µg/ml, 13 ± 4,5 µg•h/ml și 0,14 ± 0,25 µg/ml pentru emtricitabină și 0,45 ± 0,16 µg/ml, 4,4 ± 2,2 µg•h/ml și 0,1 ± 0,08 µg/ml pentru tenofovir.

Comparativ cu condițiile de repaus alimentar, administrarea de Stribild cu o masă ușoară (~373 kcal, 20% lipide) sau cu o masă cu conținut lipidic ridicat (~800 kcal, 50% grăsimi) a determinat expuneri crescute la elvitegravir și tenofovir. Pentru elvitegravir, C_{max} și ASC au crescut cu 22% și 36% cu o masă ușoară, crescând respectiv cu 56% și 91% cu o masă cu conținut lipidic ridicat. C_{max} și ASC pentru tenofovir au crescut cu 20% și respectiv 25% cu o masă ușoară, în timp ce C_{max} nu a fost afectată, iar ASC a crescut cu 25% cu o masă cu conținut lipidic ridicat. Expunerile la cobicistat nu au fost afectate de o masă ușoară și, cu toate că a existat o scădere modestă de 24% și 18% a C_{max} și respectiv ASC în cazul unei mese cu conținut lipidic ridicat, nu s-au observat diferențe cu privire la efectul cobicistatului de potențare farmacologică a elvitegravirului. Expunerile la emtricitabină nu au fost afectate de o masă ușoară sau de o masă cu conținut lipidic ridicat.

Distribuție

Elvitegravir se leagă în proporție de 98-99% de proteinele plasmatice umane, iar legarea nu depinde de concentrația de medicament pentru concentrații cuprinse între 1 ng/ml și 1600 ng/ml. Raportul dintre media concentrațiilor plasmatice și sanguine de medicament a fost de 1,37. Cobicistat se leagă în proporție de 97-98% de proteinele plasmatice umane, iar raportul dintre media concentrațiilor plasmatice și sanguine de medicament a fost 2.

După administrarea intravenoasă, volumul de distribuție pentru emtricitabină și tenofovir a fost de aproximativ 1400 ml/kg și respectiv 800 ml/kg. După administrarea orală a emtricitabinei sau a tenofovir disoproxilului, emtricitabina și tenofovirul sunt distribuite extensiv în întreg organismul. Legarea *in vitro* a emtricitabinei de proteinele plasmatice umane a fost < 4% și nu a depins de concentrația de emtricitabină, pentru concentrații cuprinse între 0,02 și 200 µg/ml. La concentrația plasmatică maximă, raportul dintre media concentrațiilor plasmatice și sanguine de medicament a fost ~ 1,0, iar raportul dintre media concentrațiilor din spermă și plasmă a fost ~ 4,0. Legarea *in vitro* a tenofovirului de proteinele plasmatice sau serice a fost sub 0,7 și respectiv 7,2%, pentru concentrații de tenofovir cuprinse între 0,01 și 25 µg/ml.

Metabolizare

Calea de metabolizare a elvitegravirului este oxidarea de către CYP3A (calea majoră), și glucuronidarea de către enzimele UGT1A1/3 (calea minoră). După administrarea orală de [14 C]elvitegravir potențat, elvitegravir a constituit categoria predominantă în plasmă, reprezentând ~94% din radioactivitatea din circulație. Metaboliții rezultați din hidroxilarea aromatică și alifatică sau din glucuronidare sunt prezenți la niveluri foarte reduse, prezintă activitate anti-HIV considerabil mai scăzută și nu contribuie la activitatea antivirală globală a elvitegravirului.

Cobicistat este metabolizat prin oxidare mediată de CYP3A și/sau de CYP2D6 și nu este supus glucuronidării. După administrarea orală de [14 C]cobicistat, 99% din radioactivitatea din circulație, detectată în plasmă, a fost reprezentată de cobicistat în formă nemodificată.

Studiile *in vitro* indică faptul că emtricitabina nu este un inhibitor al enzimelor CYP450 umane. După administrarea de [14 C]emtricitabină, întreaga doză de emtricitabină a fost regăsită în urină (~ 86%) și fecale (~ 14%). Un procent de 13% din doză a fost regăsită în urină sub forma a trei metaboliți prezumptivi. Metabolizarea emtricitabinei include oxidarea grupării tiol, cu formarea de 3'-sulfoxid diastereomeri (aproximativ 9% din doză), și conjugarea cu acidul glucuronic, cu formarea de 2'-O-glucuronid (aproximativ 4% din doză). Nu au fost identificați alți metaboliți.

Studiile *in vitro* au stabilit că nici tenofovir disoproxil și nici tenofovirul nu sunt substraturi pentru enzimele citocromului P450. În plus, la concentrații substanțial crescute (de aproximativ 300 ori) față de cele observate *in vivo*, tenofovirul nu a inhibat metabolizarea *in vitro* a medicamentelor de către niciuna dintre izoformele majore ale CYP450 uman implicate în metabolizarea medicamentelor

(CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1 sau CYP1A1/2). Tenofovir disoproxil nu a avut niciun efect asupra izoformelor CYP450, cu excepția CYP1A1/2, pentru care s-a observat o reducere de amplitudine mică (6%), însă semnificativă statistic, a metabolizării unui substrat al CYP1A1/2.

Eliminare

După administrarea orală de [¹⁴C]elvitegravir/ritonavir, 94,8% din doză a fost regăsită în materiile fecale, în concordanță cu eliminarea hepato-biliară a elvitegravirului; 6,7% din doză administrată a fost regăsită în urină. Timpul median de înjumătățire plasmatică prin eliminare al elvitegravirului, după administrarea de Stribild, este de aproximativ 12,9 ore.

După administrarea orală de [¹⁴C]cobicistat, 86% și 8,2% din doză au fost regăsite în fecale și respectiv în urină. Timpul median de înjumătățire plasmatică prin eliminare al cobicistatului, după administrarea de Stribild, este de aproximativ 3,5 ore, iar expunerile de cobicistat care rezultă determină o valoare a C_{pre-doză} de elvitegravir de aproximativ 10 ori mai mare decât CI₉₅, ajustat în funcție de legarea de proteine, pentru virusul HIV-1 de tip sălbatic.

Emtricitabina este în principal excretată prin rinichi; întreaga doză administrată se regăsește în urină (aproximativ 86%) și fecale (aproximativ 14%). Treisprezece la sută din doză de emtricitabină a fost regăsită în urină sub forma a trei metaboliți. Clearance-ul sistemic al emtricitabinei a fost în medie de 307 ml/min. După administrarea orală, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al emtricitabinei este de aproximativ 10 ore.

Tenofovirul este excretat în principal prin rinichi, atât prin filtrare glomerulară, cât și printr-un sistem de transport tubular activ (transportorul anionic organic uman [hOAT1]); aproximativ 70-80% din doză este excretată în formă nemodificată în urină după administrarea intravenoasă. Clearance-ul aparent al tenofovirului a fost în medie de aproximativ 307 ml/min. Clearance-ul renal a fost estimat la aproximativ 210 ml/min, ceea ce depășește rata de filtrare glomerulară. Aceasta indică faptul că secreția tubulară activă este o parte importantă a eliminării tenofovirului. După administrarea orală, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al tenofovirului este de aproximativ 12 până la 18 ore.

Vârstnici

Farmacocinetica elvitegravirului, cobicistatului, emtricitabinei și tenofovirului nu au fost evaluate la vârstnici (cu vârsta peste 65 ani).

Sex

Nu s-au identificat diferențe farmacocinetice relevante, dependente de sex, pentru elvitegravir potențat cu cobicistat, emtricitabină și tenofovir disoproxil.

Origine etnică

Nu s-au identificat diferențe farmacocinetice relevante, dependente de originea etnică, pentru elvitegravir potențat cu cobicistat, emtricitabină și tenofovir disoproxil.

Copii și adolescenți

Expunerile la elvitegravir și tenofovir la adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani cărora li s-a administrat Stribild în studiul GS-US-236-0112 au fost crescute cu 30% și respectiv 37%, comparativ cu grupul-martor istoric format din adulți. Expunerile la tenofovir s-au încadrat în intervalul celor observate pentru schemele de tratament cu inhibitor de protează potențat cu tenofovir disoproxil. Expunerile la cobicistat și emtricitabină la adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani au fost similare cu expunerile atinse la adulți. Farmacocinetica elvitegravirului sau cobicistatului la copii cu vârsta <12 ani nu au fost complet stabilite.

Insuficiență renală

S-a efectuat un studiu privind farmacocinetica elvitegravirului potențat cu cobicistat la subiecți neinfecțati cu HIV-1, având insuficiență renală severă (clearance-ul creatinei sub 30 ml/min). Nu s-au observat diferențe relevante din punct de vedere clinic pentru farmacocinetica elvitegravirului sau a cobicistatului între subiecții cu insuficiență renală severă și subiecții sănătoși. Nu este necesară ajustarea dozei de elvitegravir sau cobicistat la pacienții cu insuficiență renală. Farmacocinetica emtricitabinei și a tenofovirului sunt modificate la subiecții cu insuficiență renală. La subiecții cu un clearance al creatininei sub 50 ml/min sau cu insuficiență renală în stadiu final, la care este necesară dializa, valorile C_{max} și ASC pentru emtricitabină și tenofovir au fost crescute (vezi pct. 4.4).

Insuficiență hepatică

Atât elvitegravirul, cât și cobicistatul sunt metabolizate, în principal, și eliminate de ficat. S-a efectuat un studiu privind farmacocinetica elvitegravirului potențat cu cobicistat la subiecți neinfecțati cu HIV-1, având insuficiență hepatică moderată. Nu s-au observat diferențe relevante din punct de vedere clinic pentru farmacocinetica elvitegravirului sau a cobicistatului între subiecții cu insuficiență hepatică moderată și subiecții sănătoși. Nu este necesară ajustarea dozei de elvitegravir sau cobicistat la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Nu a fost studiat efectul insuficienței hepatice severe asupra farmacocineticii elvitegravirului sau a cobicistatului. Farmacocinetica emtricitabinei nu a fost studiată la subiecți cu insuficiență hepatică; deoarece emtricitabina nu este metabolizată în mod semnificativ de către enzimele hepatice, se anticipează că impactul insuficienței hepatice va fi limitat. Nu s-au observat modificări relevante din punct de vedere clinic ale farmacocineticii tenofovirului la pacienții cu insuficiență hepatică. Prin urmare, la pacienții cu insuficiență hepatică nu este necesară ajustarea dozei de tenofovir disoproxil.

Pacienți cu infecție concomitentă cu virusul hepatitic B și/sau virusul hepatitic C

Farmacocinetica emtricitabinei și a tenofovir disoproxilului nu au fost complet evaluate la pacienți cu infecție concomitentă cu virusul hepatitic B și/sau virusul hepatitic C. Datele limitate provenind din analiza farmacocineticii populaționale ($n = 24$) au indicat faptul că infecția cu virusul hepatitic B și/sau C nu a avut niciun efect relevant din punct de vedere clinic asupra expunerii la elvitegravir potențat.

Sarcina și postpartum

Rezultatele raportate dintr-un studiu prospectiv (IMPAACT P1026s) au arătat că schemele de tratament care conțin cobicistat și elvitegravir în timpul sarcinii determină expuneri mai mici la elvitegravir și cobicistat (Tabelul 5).

Tabelul 5: Modificări ale parametrilor farmacocinetici din studiul IMPAACT P1026s pentru elvitegravir și cobicistat la femeile cărora li s-au administrat scheme de tratament ce conțin cobicistat și elvitegravir în timpul celui de-al doilea și al treilea trimestru de sarcină în comparație cu datele postpartum puse în corespondență

Comparație cu datele postpartum puse în corespondență, n	Modificarea medie % a parametrilor farmacocinetici ai elvitegravir ^a			Modificarea medie % a parametrilor farmacocinetici ai cobicistat ^a		
	ASC ₂₄	C _{max}	C ₂₄	ASC 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 = al doilea trimestru; 3T = al treilea trimestru; PP = postpartum

a comparații puse în corespondență

b $P < 0,10$ comparativ cu postpartum

5.3 Date preclinice de siguranță

Rezultatul testului de mutagenitate bacteriană (testul Ames), efectuat *in vitro* cu elvitegravir, a fost negativ; de asemenea, rezultatul testului micronucleilor, efectuat *in vivo* la șobolan, cu doze de până la

2000 mg/kg, a fost negativ. Rezultatul testului *in vitro* privind anomaliile cromozomiale, efectuat cu elvitegravir, a fost negativ, în caz de activare metabolică; în absența activării metabolice s-a observat un răspuns echivoc.

Cobicistatul nu a prezentat efecte mutagene sau clastogene la testele convenționale de genotoxicitate. Studiile *ex vivo* la iepure și studiile *in vivo* la câine sugerează faptul că medicamentul cobicistat prezintă un potențial redus de a prelungi intervalul QT, poate prelungi ușor intervalul PR și poate diminua funcția ventriculară stângă, la concentrații de cel puțin 11 ori mai mari decât expunerea la om, la doza zilnică recomandată de 150 mg. Într-un studiu clinic la om efectuat cu 35 subiecți sănătoși, ecocardiogramele efectuate la momentul inițial și după administrarea a 150 mg cobicistat o dată pe zi, timp de cel puțin 15 zile, nu au indicat modificări semnificative din punct de vedere clinic ale funcției ventriculare stângi.

Studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere, efectuate la șobolan și iepure cu cobicistat, nu au evidențiat efecte asupra parametrilor care evaluează împerecherea, fertilitatea, gestația sau dezvoltarea fetală. Cu toate acestea, la șobolan s-au observat creșterea numărului de pierderi post-implantare și greutate fetală redusă, asociate cu scăderi semnificative ale greutății corporale materne, la doze de 125 mg/kg și zi.

Studiile de carcinogenitate pe termen lung, efectuate cu elvitegravir și cobicistat administrate pe cale orală, nu au evidențiat efecte carcinogene la șoareci și șobolani.

Datele non-clinice referitoare la emtricitabină nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea și toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării.

Datele non-clinice referitoare la tenofovir disoproxil nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, genotoxicitatea, carcinogenitatea și toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării. Modificările observate în studiile privind toxicitatea după doze repetate efectuate la șobolan, câine și maimuță, la nivele de expunere mai mari sau egale cu cele clinice și cu posibilă relevanță pentru utilizarea clinică, au inclus modificări renale și osoase, precum și o scădere a concentrației plasmatice de fosfat. Toxicitatea la nivel osos s-a manifestat sub formă de osteomalacie (la maimuțe) și scăderea densității minerale osoase (la șobolan și câine). Studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere, efectuate la șobolan și iepure, nu au evidențiat efecte asupra parametrilor care evaluează împerecherea, fertilitatea, gestația sau dezvoltarea fetală. Cu toate acestea, tenofovir disoproxil a determinat diminuarea indicelui de viabilitate și a greutății puilor, într-un studiu de toxicitate peri- și postnatală, la doze maternotoxice.

Substanțele active elvitegravir, cobicistat și tenofovir disoproxilul persistă în mediul înconjurător.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Croscarmeloză sodică (E468)
Hidroxipropil celuloză (E463)
Lactoză (sub formă de monohidrat)
Stearat de magneziu (E572)
Celuloză microcristalină (E460)
Dioxid de siliciu (E551)
Laurilsulfat de sodiu

Film

Indigo carmin-lac de aluminiu (E132)
Macrogol 3350 (E1521)
Alcool polivinilic (parțial hidrolizat) (E1203)
Talc (E553b)
Dioxid de titan (E171)
Oxid galben de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate. A se ține flaconul bine închis.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD) prevăzut cu sistem de închidere din polipropilenă, securizat pentru copii, care conține 30 comprimate filmate și un gel desicant de siliciu.

Sunt disponibile următoarele mărimi de ambalaj: cutii cu 1 flacon cu 30 comprimate filmate și cutii conținând 90 (3 flacoane a 30) comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 24 mai 2013
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 19 aprilie 2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

{LL/AAAA}

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR

ETICHETA FLACONULUI ȘI A CUTIEI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Stribild 150 mg/150 mg/200 mg/245 mg comprimate filmate
elvitegravir/cobicistat/emtricitabină/tenofovir disoproxil

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI (SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține elvitegravir 150 mg, cobicistat 150 mg, emtricitabină 200 mg și tenofovir disoproxil 245 mg (echivalent cu fumarat de tenofovir disoproxil 300 mg sau tenofovir 136 mg).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză, vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

30 comprimate filmate.

30 comprimate.

90 (3 flacoane a 30) comprimate filmate.

90 (3 flacoane a 30) comprimate.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate. A se ține flaconul bine închis.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/830/001 30 comprimate filmate
EU/1/13/830/002 90 (3 flacoane a 30) comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Stribild [Numai pe ambalajul secundar]

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic. [Numai pe ambalajul secundar]

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC {număr}
SN {număr}
NN {număr}
[Numai pe ambalajul secundar]

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Stribild 150 mg/150 mg/200 mg/245 mg comprimate filmate elvitegravir/cobicistat/emtricitabină/tenofovir disoproxil

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Stribild și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Stribild
3. Cum să luați Stribild
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Stribild
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Stribild și pentru ce se utilizează

Stribild conține patru substanțe active:

- **elvitegravir**, un medicament antiretroviral numit inhibitor de integrază
- **cobicistat**, un medicament care potențează (*potențare farmacocinetică*) efectele elvitegravirului
- **emtricitabină**, un medicament antiretroviral numit inhibitor nucleozidic de reverstranscriptază (INRT)
- **tenofovir disoproxil**, un medicament antiretroviral numit inhibitor nucleotidic de reverstranscriptază (INtRT)

Stribild este o schemă de tratament, constând dintr-un singur comprimat, pentru tratamentul infecției cu virusul imunodeficienței umane (HIV) la adulți.

Stribild este de asemenea utilizat pentru tratamentul adolescenților infectați cu HIV-1 cu vârsta cuprinsă între 12 și sub 18 ani, care au o greutate de cel puțin 35 kg și care au fost deja tratați cu alte medicamente împotriva HIV care au cauzat reacții adverse.

Stribild reduce cantitatea de HIV din organismul dumneavoastră. Acest lucru vă ajută sistemul imunitar și reduce riscul de apariție a bolilor legate de infecția cu HIV.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Stribild

Nu luați Stribild

- Dacă sunteți alergic la **elvitegravir**, **cobicistat**, **emtricitabină**, **tenofovir**, **tenofovir disoproxil** sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6 din acest prospect).
- Dacă ați întrerupt tratamentul cu orice medicament ce conține **tenofovir disoproxil** la recomandarea medicului dumneavoastră, în urma apariției unor probleme legate de funcția rinichilor dumneavoastră.

- **Dacă luați vreunul din aceste medicamente:**
 - **alfuzosin** (utilizat ca tratament în cazul unei prostate având dimensiunile mărite)
 - **amiodaronă, chinidină** (utilizate pentru tratarea bătailor neregulate ale inimii)
 - **dabigatran** (utilizat pentru prevenirea și tratarea cheagurilor de sânge)
 - **carbamazepină, fenobarbital, fenitoină** (utilizate pentru prevenirea convulsiilor)
 - **rifampicină** (utilizată pentru prevenirea și tratarea tuberculozei și a altor infecții)
 - **dihidroergotamină, ergotamină, ergometrină** (utilizate pentru tratarea migrenei)
 - **cisapridă** (utilizată pentru ameliorarea anumitor probleme la stomac)
 - **sunătoare** (*Hypericum perforatum*, o plantă, utilizată pentru tratarea depresiei și a anxietății) sau produse care conțin sunătoare.
 - **lovastatină, simvastatină** (utilizate pentru reducerea colesterolului din sânge)
 - **pimozidă, lurasidonă** (utilizată pentru tratarea gândurilor sau emoțiilor anormale)
 - **sildenafil** (utilizat pentru tratarea hipertensiunii arteriale pulmonare – o boală de plămâni care îngreunează respirația)
 - **midazolam** administrat oral, **triazolam** (utilizate pentru a vă ajuta să dormiți și/sau pentru a vă ameliora anxietatea)

→ **Dacă oricare dintre situațiile enumerate mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră, nu trebuie să luați Stribild și trebuie să spuneți imediat medicului dumneavoastră.**

Atenționări și precauții

Trebuie să rămâneți în îngrijirea medicului dumneavoastră în timpul tratamentului cu Stribild.

Acest medicament nu vindecă infecția cu HIV. În timpul tratamentului cu Stribild pot să apară în continuare infecții sau alte boli asociate infecției cu HIV.

Înainte să luați Stribild, adresați-vă medicului dumneavoastră:

- **Dacă aveți boli de rinichi,** ați avut boli de rinichi sau dacă analizele au indicat că aveți probleme cu rinichii. Medicul va evalua cu atenție dacă tratamentul cu Stribild este potrivit pentru dumneavoastră.

Stribild vă poate afecta rinichii. Înainte de începerea tratamentului, medicul va solicita analize de sânge pentru evaluarea funcției rinichilor dumneavoastră. Medicul dumneavoastră va solicita, de asemenea, analize de sânge pe durata tratamentului, pentru a vă monitoriza rinichii.

Stribild nu se ia de obicei cu alte medicamente care vă pot afecta rinichii (vezi Stribild împreună cu alte medicamente). Dacă acest lucru nu se poate evita, medicul vă va monitoriza funcția rinichilor mai frecvent.

- **Dacă suferiți de osteoporoză,** ați suferit în trecut fracturi osoase sau aveți probleme cu oasele.

Afecțiunile oaselor (care se manifestă ca dureri osoase persistente sau agravante și care determină uneori fracturi) pot de asemenea apărea ca urmare a leziunilor celulelor de la nivelul unor structuri ale rinichiului numite tubi renali (vezi pct. 4, *Reacții adverse posibile*). Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți dureri osoase sau fracturi.

Tenofovir disoproxil poate cauza, de asemenea, pierderea masei osoase.

În general, efectele pe termen lung ale tenofovir disoproxilului asupra sănătății osoase și a riscului ulterior de apariție a fracturilor la pacienții adulți și copii sunt incerte.

- **Dacă aveți probleme cu ficatul sau dacă ați avut o boală de ficat în trecut, inclusiv hepatită.** Pacienții cu boli de ficat, inclusiv hepatită B sau C cronică, aflați în tratament cu medicamente antiretrovirale, prezintă un risc mai mare de complicații la nivelul ficatului severe

și potențial letale. Dacă aveți o infecție cu virusul hepatitic B, medicul dumneavoastră vă va prescrie cu atenție cea mai bună schemă de tratament.

Dacă aveți o infecție cu virusul hepatitic B, problemele cu ficatul se pot agrava după ce încetați să luați Stribild. Este important să nu încetați să luați Stribild fără a discuta cu medicul dumneavoastră: vezi punctul 3, Nu încetați să luați Stribild.

- **Dacă aveți vârsta peste 65 ani.** Stribild nu a fost studiat la pacienții cu vârsta peste 65 ani. Dacă aveți vârsta peste 65 ani și vi se prescrie Stribild, medicul dumneavoastră vă va monitoriza cu atenție.

→ **Dacă oricare dintre situațiile enumerate mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră, adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a lua Stribild.**

În timp ce luați Stribild

După ce începeți să luați Stribild, fiți atent la:

- orice **semne de inflamație sau infecție**
- **probleme la nivelul oaselor**

→ **Dacă observați oricare dintre aceste simptome, spuneți imediat medicului dumneavoastră.**

Copii și adolescenți

Nu administrați acest medicament copiilor cu vârsta sub 12 ani. Utilizarea Stribild la copii cu vârsta sub 12 ani și greutatea sub 35 kg nu a fost studiată.

Stribild împreună cu alte medicamente

Există medicamente care nu trebuie luate niciodată împreună cu Stribild.

Acestea sunt enumerate mai sus, sub titlul „Nu luați Stribild - Dacă luați unul dintre aceste medicamente”.

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați orice alte medicamente sau dacă ați luat recent vreun medicament. Stribild poate interacționa cu alte medicamente. Ca urmare, pot fi afectate concentrațiile din sânge ale Stribild sau ale altor medicamente. Acest lucru poate împiedica medicamentele administrate să acționeze corespunzător sau vă poate agrava reacțiile adverse. În unele cazuri, medicul dumneavoastră poate considera necesară ajustarea dozei sau monitorizarea concentrațiilor de medicamente din sânge.

Este deosebit de important să discutați cu medicul dumneavoastră dacă luați vreunul dintre următoarele medicamente:

- **orice alte medicamente care conțin:**
 - **tenofovir disoproxil**
 - **tenofovir alafenamidă**
 - **lamivudină**
 - **adefovir dipivoxil**
- **medicamente care vă pot afecta rinichii, de exemplu:**
 - aminoglicozide (cum sunt streptomicina, neomicina și gentamicina), vancomicină (pentru tratamentul infecțiilor bacteriene)
 - foscarnet, ganciclovir, cidofovir (pentru tratamentul infecțiilor virale)
 - amfotericină B, pentamidină (pentru tratamentul infecțiilor fungice)
 - interleukină-2, numită și aldesleukină (pentru tratarea cancerului)

- medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS, pentru ameliorarea durerilor osoase sau musculare)

De asemenea, este important să-i spuneți medicului dumneavoastră dacă luați oricare dintre următoarele tipuri de medicamente:

- **antifungice**, utilizate pentru tratarea infecțiilor fungice, cum sunt:
 - ketoconazol, itraconazol, voriconazol, fluconazol și posaconazol
- **antivirale**, utilizate pentru tratarea infecției cu virusul hepatitic C:
 - ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir și sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir
- **antibiotice**, utilizate pentru tratarea infecțiilor bacteriene, inclusiv tuberculoza, care conțin:
 - rifabutină, claritromicină sau telitromicină
- **antidepresive**, utilizate pentru tratarea depresiei:
 - medicamente care conțin trazodonă sau escitalopram
- **sedative și hipnotice**, utilizate pentru tratarea anxietății:
 - buspironă, clorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam și zolpidem
- **imunosupresoare**, utilizate pentru a controla răspunsul imunitar al organismului după un transplant, cum sunt:
 - ciclosporină, sirolimus și tacrolimus
- **corticosteroizi**, inclusiv:
 - betametazonă, budesonidă, fluticazonă, mometazonă, prednison, triamcinolon.

Aceste medicamente sunt utilizate pentru tratarea alergiilor, astmului bronșic, bolilor inflamatorii ale intestinelor, afecțiunilor inflamatorii ale pielii, ochilor, articulațiilor și mușchilor, precum și a altor afecțiuni inflamatorii. Aceste medicamente se administrează, în general, pe cale orală, sunt inhalate, injectate sau sunt aplicate pe piele sau ochi. În cazul în care nu există posibilitatea utilizării unor tratamente alternative, acest medicament trebuie utilizat numai după o evaluare medicală și în condițiile unei monitorizări atente din partea medicului dumneavoastră pentru depistarea reacțiilor adverse determinate de corticosteroizi.
- **medicamente utilizate pentru tratarea diabetului:**
 - metformin
- **pilula contraceptivă**, utilizată pentru prevenirea apariției unei sarcini
- **medicamente pentru tratarea disfuncției erectile**, utilizate pentru tratarea impotenței, cum sunt:
 - sildenafil, tadalafil și vardenafil
- **medicamente pentru boli de inimă**, cum sunt:
 - digoxină, disopiramidă, flecainidă, lidocaină, mexiletină, propafenonă, metoprolol, timolol, amlodipină, diltiazem, felodipină, nicardipină, nifedipină și verapamil
- **medicamente utilizate pentru tratarea hipertensiunii arteriale pulmonare:**
 - bosentan
- **anticoagulante**, utilizate pentru prevenirea și tratarea cheagurilor de sânge, cum sunt:
 - warfarină, edoxaban, apixaban și rivaroxaban
- **bronhodilatatoare**, utilizate pentru tratarea astmului bronșic și a altor probleme la nivelul plămânilor:
 - salmeterol
- **medicamente care reduc concentrațiile de colesterol**, cum sunt:
 - rosuvastatină, atorvastatină, pravastatină, fluvastatină și pitavastatină
- **medicamente utilizate pentru tratarea gutei:**
 - colchicină
- **antiagregante plachetare**, utilizate pentru reducerea riscului de apariție a cheagurilor de sânge, cum sunt:
 - clopidogrel

- **medicamente sau suplimente orale care conțin minerale (cum sunt magneziu, aluminiu, calciu, fier, zinc), cum sunt:**
 - suplimente minerale, vitamine (inclusiv multivitamine), antiacide și laxative
 - **Dacă luați medicamente, suplimente orale, antiacide sau laxative care conțin minerale (cum sunt magneziu, aluminiu, calciu, fier, zinc), luați-le cu cel puțin 4 ore înainte sau la cel puțin 4 ore după Stribild.**
- **Spuneți medicului dacă luați aceste medicamente sau orice alte medicamente.** Nu întrerupeți tratamentul fără să luați legătura cu medicul dumneavoastră.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să aveți un copil, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

- **Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă rămâneți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să aveți un copil.** Femeile gravide nu ar trebui să ia Stribild. Cantitatea acestui medicament din sângele dumneavoastră poate scădea în timpul sarcinii, ceea ce poate împiedica funcționarea adecvată a acestuia.
- **Utilizați o metodă contraceptivă eficientă în timp ce luați Stribild.**
- **Nu alăptați în timpul tratamentului cu Stribild,** deoarece unele dintre substanțele active din acest medicament trec în laptele matern.
- Alăptarea nu este recomandată la femeile care sunt în evidență cu HIV deoarece infecția cu HIV se poate transmite la sugar prin laptele matern.
- Dacă alăptați sau intenționați să alăptați, trebuie **să discutați cu medicul dumneavoastră cât mai curând posibil.**

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Stribild poate provoca amețeli, oboseală sau insomnie. Dacă sunteți afectat(ă) în timp ce luați Stribild, nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje.

Stribild conține lactoză

Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

Stribild conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Stribild

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată pentru adulți și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 ani și sub 18 ani, cu greutatea de cel puțin 35 kg:

- **Un comprimat în fiecare zi, pe cale orală, cu alimente.** Nu mestecați, zdrobiți sau tăiați comprimatul.

Luați întotdeauna doza recomandată de medicul dumneavoastră pentru a fi sigur de eficacitatea totală a medicamentului și pentru a reduce riscul de apariție a rezistenței la tratament. Nu modificați doza decât la recomandarea medicului dumneavoastră.

Dacă luați medicamente, suplimente orale, antiacide sau laxative care conțin minerale (cum sunt magneziu, aluminiu, calciu, fier, zinc), luați-le cu cel puțin 4 ore înainte sau la cel puțin 4 ore după administrarea Stribild.

Dacă luați mai mult Stribild decât trebuie

Dacă luați din greșeală mai mult decât doza recomandată de Stribild, puteți prezenta un risc crescut de apariție a reacțiilor adverse asociate cu acest medicament (vezi punctul 4, Reacții adverse posibile).

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau celei mai apropiate unități de primiri urgențe a unui spital pentru recomandări. Păstrați la îndemână flaconul cu comprimate pentru a descrie cu ușurință ce medicament ați luat.

Dacă uitați să luați Stribild

Este important să nu omiteți nicio doză de Stribild.

Dacă totuși omiteți o doză:

- **și observați acest lucru în decurs de mai puțin de 18 ore** de la momentul la care trebuia să luați în mod obișnuit Stribild, trebuie să luați comprimatul cât mai curând posibil. Luați întotdeauna comprimatul împreună cu alimente. Apoi luați următoarea doză ca de obicei.
- **și observați acest lucru după mai mult de 18 ore** de la momentul la care ați fi luat în mod obișnuit Stribild, nu mai luați doza pe care ați uitat-o. Așteptați și luați doza următoare, împreună cu alimente, la ora obișnuită.

Dacă prezentați vărsături la mai puțin de 1 oră după ce ați luat Stribild, luați un alt comprimat, împreună cu alimente.

Nu încetați să luați Stribild

Nu încetați să luați Stribild fără a discuta cu medicul dumneavoastră. Oprirea tratamentului cu Stribild poate afecta grav răspunsul dumneavoastră la un tratament viitor. Dacă încetați să luați Stribild din orice motiv, discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a reîncepe să luați comprimatele Stribild.

Dacă rezerva dumneavoastră de Stribild începe să se diminueze, reprovizionați-vă de la medicul dumneavoastră sau de la farmacist. Acest lucru este foarte important, deoarece cantitatea de virus poate începe să crească dacă administrarea medicamentului este întreruptă, chiar și pentru o perioadă foarte scurtă de timp. În acest caz, tratamentul bolii poate deveni mai dificil.

Dacă aveți infecție cu HIV și virusul hepatitic B, este deosebit de important să nu încetați tratamentul cu Stribild fără să fi discutat mai întâi cu medicul. Este posibil să fie nevoie să faceți analize de sânge timp de câteva luni după încetarea tratamentului. Nu se recomandă întreruperea tratamentului la unii pacienți cu boală avansată a ficatului sau ciroză, deoarece aceasta poate duce la agravarea hepatitei, ceea ce vă poate pune viața în pericol.

→ **Spuneți imediat medicului dumneavoastră**, în cazul în care observați simptome noi sau neobișnuite după încetarea tratamentului, în particular simptome pe care le considerați în mod obișnuit a fi cauzate de hepatita B (cum sunt îngălbenirea pielii sau a zonei albe a ochilor dumneavoastră, urină de culoare închisă „de culoarea ceaiului”, scaune de culoare deschisă, pierderea apetitului alimentar timp de câteva zile sau mai mult, vă simțiți rău sau sunteți bolnav(ă) sau aveți dureri în zona stomacului).

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

În timpul terapiei pentru infecția cu HIV poate să apară o creștere a greutatei corporale și a concentrației lipidelor plasmatică și a glicemiei. Aceasta este parțial asociată cu îmbunătățirea stării de sănătate și cu stilul de viață, și, uneori, în cazul lipidelor plasmatică, cu administrarea medicamentelor folosite în tratamentul infecției cu HIV. Medicul dumneavoastră vă va supune unei evaluări în cazul în care apar aceste modificări.

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Când se tratează infecția cu HIV, nu este întotdeauna posibilă diferențierea reacțiilor adverse determinate de Stribild de cele determinate de alte medicamente pe care le luați în același timp sau de cele cauzate de infecția cu HIV în sine.

Reacții adverse grave posibile: spuneți imediat unui medic

- **Acidoza lactică** (exces de acid lactic în sânge) este o reacție adversă rară la unele dintre medicamentele anti-HIV, care însă poate pune viața în pericol. Acidoza lactică apare mai frecvent la femei – în special dacă sunt supraponderale, precum și la persoanele cu o boală de ficat. Următoarele reacții adverse pot fi semne de acidoză lactică:
 - respirație profundă, rapidă
 - oboseală sau somnolență
 - senzație de rău (greață), stare de rău (vărsături)
 - dureri de stomac

→ Dacă credeți că aveți acidoză lactică, spuneți imediat medicului dumneavoastră.

- **Orice semne de inflamație sau infecție.** La unii pacienți cu infecție cu HIV în stadiu avansat (SIDA) și cu istoric de infecții cu germeni oportuniști (infecții care apar la persoanele cu un sistem imunitar slăbit), pot apărea semne și simptome de inflamație ca urmare a infecțiilor anterioare, curând după începerea tratamentului împotriva infecției cu HIV. Se consideră că aceste simptome se datorează unei îmbunătățiri a răspunsului imunitar al organismului, care permite acestuia să lupte împotriva infecțiilor care ar fi putut fi prezente fără simptome evidente. În plus față de infecțiile oportuniste, pot apărea, de asemenea, boli autoimune (o afecțiune care apare atunci când sistemul imunitar atacă țesuturi sănătoase din organism) după ce începeți să luați medicamente pentru tratarea infecției cu HIV. Bolile autoimune pot apărea la mai multe luni de la începerea tratamentului. Dacă observați orice simptome de infecție sau alte simptome cum ar fi slăbiciune musculară, slăbiciune care începe la nivelul mâinilor și picioarelor și se deplasează spre trunchi, palpitații, tremur sau hiperactivitate, informați imediat medicul pentru a obține tratamentul necesar.

→ Dacă observați orice simptome de inflamație sau infecție, spuneți imediat medicului dumneavoastră.

Reacții adverse foarte frecvente

(pot afecta cel puțin 1 din 10 pacienți tratați)

- diaree
- vărsături
- senzație de rău (greață)
- slăbiciune
- dureri de cap, amețeli
- erupție pe piele

Analizele pot de asemenea indica:

- valori scăzute ale fosfatului din sânge
- valori crescute ale creatinkinazei din sânge, care pot determina dureri musculare și slăbiciune musculară

Reacții adverse frecvente

(pot afecta 1 până la 10 din 100 pacienți tratați)

- scăderea poftei de mâncare
- tulburări de somn (*insomnie*), vise anormale
- dureri, dureri de stomac
- probleme de digestie, determinând disconfort după masă (*dispepsie*)
- balonare
- constipație, gaze (*flatulență*)
- erupții trecătoare pe piele (inclusiv pete roșii, însoțite uneori de vezicule și umflarea pielii), care pot fi determinate de reacții alergice, mâncărime, modificarea culorii pielii, inclusiv apariția unor pete de culoare închisă
- alte reacții alergice
- oboseală
- pierderea masei osoase

Analizele pot de asemenea indica

- număr scăzut al celulelor albe din sânge (care vă poate face vulnerabil la infecții)
- valori crescute ale zahărului, acizilor grași (trigliceridelor) sau bilirubinei din sânge
- probleme ale ficatului și pancreasului
- valori crescute ale concentrației de creatinină din sânge

Reacții adverse mai puțin frecvente

(pot afecta până la 1 din 100 pacienți tratați)

- ideea suicidară și tentativă de sinucidere (la pacienții care au avut anterior depresie sau probleme de sănătate mintală), depresie
- dureri de spate determinate de probleme ale rinichilor, inclusiv insuficiență renală. Este posibil ca medicul să efectueze analize de sânge pentru a vedea dacă rinichii dumneavoastră funcționează în mod corespunzător
- leziunile celulelor tubulare ale rinichilor
- umflarea feței, buzelor, limbii sau gâtului
- dureri la nivelul abdomenului (burtă), determinate de inflamația pancreasului (*pancreatită*)
- distrugerea țesutului muscular, dureri musculare sau slăbiciune musculară

Analizele pot de asemenea indica:

- anemie (număr scăzut al celulelor roșii din sânge)
- valori scăzute ale concentrației de potasiu din sânge
- modificări ale urinei

Reacții adverse rare

(pot afecta până la 1 din 1000 pacienți tratați)

- acidoza lactică (vezi Reacții adverse grave posibile: spuneți imediat unui medic)
- colorarea în galben a pielii sau ochilor, mâncărime sau dureri la nivelul abdomenului (burtă), determinate de inflamația ficatului (*hepatită*)
- ficat gras
- inflamația rinichilor (*nefrită*)
- eliminare a unei cantități crescute de urină și senzație de sete (*diabet insipid nefrogen*)
- fragilitate osoasă (asociată cu dureri ale oaselor și care poate determina, uneori, apariția de fracturi)

Pot surveni distrugerea țesutului muscular, fragilitatea osoasă (asociată cu dureri ale oaselor și care poate determina uneori, apariția de fracturi), durerile musculare, slăbiciunea musculară și scăderea concentrațiilor de potasiu sau fosfat din sânge datorită leziunii celulelor tubulare ale rinichilor.

→ Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă, spuneți medicului dumneavoastră.

Alte reacții care pot fi observate în timpul tratamentului pentru HIV

Frecvența următoarelor reacții adverse este necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile).

- **Probleme la nivelul oaselor.** La unii pacienți care utilizează medicamente antiretrovirale combinate, cum este Stribild, poate apărea o afecțiune a oaselor numită *osteonecroză* (distrugerea țesutului osos determinată de întreruperea aportului de sânge către os). Administrarea acestui tip de medicament pentru o perioadă lungă de timp, administrarea de corticosteroizi, consumul de alcool etilic, un sistem imunitar foarte slăbit și greutatea corporală crescută pot fi unii dintre multiplii factori de risc pentru apariția acestei boli. Semnele de osteonecroză sunt:
 - înțepenirea articulațiilor
 - senzație de disconfort și durere la nivelul articulațiilor (în special la nivelul șoldului, genunchiului și umărului)
 - dificultăți la mișcare

Alte efecte la copii

- Copiii cărora li s-a administrat emtricitabină au prezentat foarte frecvent modificări ale culorii pielii, inclusiv:
 - închiderea culorii unor porțiuni de piele
- Copiii au prezentat frecvent un număr scăzut al celulelor roșii din sânge (anemie).
 - aceasta poate cauza copilului oboseală sau senzație de lipsă de aer

→ Dacă observați vreunul dintre aceste simptome, spuneți medicului dumneavoastră.

→ Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în **Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Stribild

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe flacon și cutie după {EXP}. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate. A se ține flaconul bine închis.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Stribild

Substanțele active sunt elvitegravir, cobicistat, emtricitabină și tenofovir disoproxil. Fiecare comprimat filmat de Stribild conține elvitegravir 150 mg, cobicistat 150 mg, emtricitabină 200 mg și tenofovir disoproxil 245 mg (echivalent cu fumarat de tenofovir disoproxil 300 mg sau tenofovir 136 mg).

Celelalte componente sunt

Nucleul comprimatului:

Croscarmeloză sodică (E468), hidroxipropil celuloză (E463), lactoză monohidrat, stearat de magneziu (E572), celuloză microcristalină (E460), dioxid de siliciu (E551), laurilsulfat de sodiu.

Film:

Indigo carmin-lac de aluminiu (E132), macrogol 3350 (E1521), alcool polivinilic (parțial hidrolizat) (E1203), talc (E553b), dioxid de titan (E171), oxid galben de fer (E172).

Cum arată Stribild și conținutul ambalajului

Stribild comprimate filmate sunt comprimate în formă de capsulă, de culoare verde, marcate cu „GSI” pe una dintre fețe și cu cifra „1”, încadrată într-un pătrat, pe cealaltă față. Stribild este furnizat în flacoane cu 30 comprimate (cu un desicant constând din gel de siliciu care trebuie păstrat în flacon pentru protecția comprimatelor). Desicantul constând din gel de siliciu este inclus într-un plic sau recipient separat și nu trebuie înghițit.

Sunt disponibile următoarele mărimi de ambalaj: cutii cu 1 flacon cu 30 comprimate filmate și cutii cu 90 (3 flacoane a 30) comprimate filmate. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

Franța

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

Hrvatska

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

Irlanda

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

Portugalia

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

Acest prospect a fost revizuit în <{LL/AAAA}> <{luna AAAA}>

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXA IV

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU MODIFICAREA CONDIȚIILOR AUTORIZAȚIEI/AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC cu privire la RPAS(-uri) pentru cobicistat/elvitegravir/emtricitabină/tenofovir disoproxil, concluziile științifice ale PRAC sunt următoarele:

Având în vedere datele disponibile privind reducerea densității minerale osoase provenite din studiile clinice, literatura de specialitate și raportările spontane, PRAC consideră că o relație cauzală între cobicistat/elvitegravir/emtricitabină/tenofovir disoproxil și reducerea densității minerale osoase reprezintă o posibilitate cel puțin rezonabilă. De asemenea, PRAC consideră că atenționarea/precauția actuală privind efectele asupra oaselor trebuie evidențiată și mai mult. Concluzia PRAC a fost că informațiile referitoare la medicament pentru medicamentele care conțin cobicistat/elvitegravir/emtricitabină/tenofovir disoproxil trebuie modificate în consecință.

În urma analizării recomandării PRAC, CHMP este de acord cu concluziile generale și cu motivele recomandării PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru cobicistat/elvitegravir/emtricitabină/tenofovir disoproxil, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul care conține/medicamentele care conțin cobicistat/elvitegravir/emtricitabină/tenofovir disoproxil este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață.