

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Stribild 150 mg/150 mg/200 mg/245 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg elvitegravirja, 150 mg kobicistata, 200 mg emtricitabina in 245 mg dizoproksiltenofovirata (kar je ekvivalentno 300 mg dizoproksiltenofovirjevega fumarata ali 136 mg tenofovirja).

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena tableta vsebuje 10,4 mg laktoze (v obliki laktoze monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Zelena, kapsulne oblike, filmsko obložena tableta, z dimenzijami 20 mm x 10 mm, z vtisnjenim znakom "GSI" na eni strani in številko "1" v pravokotnem kvadratu na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Stribild je indicirano za zdravljenje okužbe z virusom humane imunske pomanjkljivosti tipa 1 (HIV-1) pri odraslih, starih 18 let in več, ki se predhodno še niso zdravili s protiretrovirusnimi zdravili ali so okuženi z virusom HIV-1 brez znanih mutacij, povezanih z rezistenco na katero koli od treh protiretrovirusnih učinkovin v zdravilu Stribild (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.1).

Zdravilo Stribild je indicirano tudi za zdravljenje okužbe z virusom HIV-1 pri mladostnikih, starih od 12 do < 18 let, ki tehtajo ≥ 35 kg in so okuženi z virusom HIV-1 brez znanih mutacij, povezanih z rezistenco na katero koli od treh protiretrovirusnih učinkovin v zdravilu Stribild, in pri katerih zaradi toksičnosti ni možna uporaba drugih režimov, ki ne vsebujejo dizoproksiltenofovirata (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Terapijo mora začeti zdravnik, ki že ima izkušnje z zdravljenjem okužbe z virusom HIV.

Odmerjanje

Odrasli in mladostniki, starih 12 let in več, ki tehtajo vsaj 35 kg: ena tableta enkrat dnevno s hrano.

Če bolnik izpusti odmerek zdravila Stribild v roku 18 ur od časa, ko ga običajno vzame, naj bolnik vzame zdravilo Stribild s hrano takoj, ko je mogoče, nato pa nadaljuje z običajnim režimom odmerjanja. Če bolnik izpusti odmerek zdravila Stribild za več kot 18 ur in je že skoraj čas za naslednji odmerek, naj bolnik ne nadomesti izpuščenega odmerka in preprosto nadaljuje z jemanjem po običajnem režimu odmerjanja.

Če bolnik v roku 1 ure od jemanja zdravila Stribild bruha, naj vzame drugo tableto.

Posebne populacije

Starejši

Podatkov, na osnovi katerih bi lahko priporočili odmerke za bolnike, starejše od 65 let, ni na voljo (glejte poglavji 4.4 in 5.1). Zdravilo Stribild je treba starejšim bolnikom dajati previdno (glejte poglavje 4.4).

Odrasli z ledvično okvaro

Zdravljenja z zdravilom Stribild se ne sme uvesti pri bolnikih z očistkom kreatinina pod 70 ml/min (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Glejte poglavje 4.4 za uvedbo zdravljenja z zdravilom Stribild pri bolnikih z očistkom kreatinina pod 90 ml/min.

Zdravljenje z zdravilom Stribild je treba prekiniti, če očistek kreatinina med zdravljenjem z zdravilom Stribild pade pod 50 ml/min, saj je potrebna prilagoditev intervala odmerjanja za emtricitabin in dizoprosiltenofovirat in tega ni mogoče doseči s tableto s fiksno kombinacijo odmerkov (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Glejte poglavje 4.4 za bolnike, pri katerih med zdravljenjem z zdravilom Stribild očistek kreatinina pade pod 70 ml/min.

Pediatrični bolniki z ledvično okvaro

Uporaba zdravila Stribild se ne priporoča pri pediatričnih bolnikih, starih manj kot 18 let, z ledvično okvaro (glejte poglavje 4.4).

Jetrna okvara

Odmerka zdravila Stribild ni treba prilagoditi pri bolnikih z blago (stopnje A po Child-Pughu) ali zmerno (stopnje B po Child-Pughu) jetrno okvaro. Zdravila Stribild niso preučili pri bolnikih s hudo jetrno okvaro (stopnje C po Child-Pughu). Zato se uporaba zdravila Stribild pri bolnikih s hudo jetrno okvaro ne priporoča (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Če se jemanje zdravila Stribild prekine pri bolnikih s hkratno okužbo z virusom HIV in virusom hepatitisa B (HBV), je treba pri teh bolnikih skrbno nadzorovati znake poslabšanja hepatitisa (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Stribild pri otrocih, starih manj kot 12 let ali ki tehtajo manj kot < 35 kg, nista bili dokazani (glejte poglavje 5.2).

Način uporabe

Zdravilo Stribild se jemlje enkrat dnevno, peroralno s hrano (glejte poglavje 5.2). Filmsko obložene tablete ni dovoljeno žvečiti ali zdrobiti.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovine ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Bolniki, ki so zdravljenje z dizoprosiltenofoviratom predhodno prekinili zaradi ledvične toksičnosti, z ustavitvijo napredovanja učinkov po prekinitvi ali brez nje.

Sočasno dajanje je kontraindicirano z zdravili, katerih očistek je močno odvisen od CYP3A in pri katerih so povišane koncentracije v plazmi povezane z resnimi ali življenjsko nevarnimi neželenimi učinki. Zdravilo Stribild se zato ne sme dajati sočasno z zdravili, ki med drugim vključujejo naslednje (glejte poglavje 4.5):

- antagonisti adenoreceptorja alfa 1: alfuzosin
- antiaritmiki: amiodaron, kinidin
- derivati ergota: dihidroergotamin, ergometrin, ergotamin
- učinkovine za gastrointestinalno gibljivost: cisaprid

- zaviralci HMG Co-A reduktaze: lovastatin, simvastatin
- nevroleptiki/antipsihotiki: pimoziid, lurasidon
- zaviralci PDE-5: sildenafil za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije
- sedativi/hipnotiki: peroralno uporabljeni midazolam, triazolam

Sočasno dajanje je kontraindicirano z zdravili, ki so močni induktorji CYP3A, zaradi potencialne izgube virološkega odziva in možne rezistence na zdravilo Stribild. Zdravilo Stribild se zato ne sme dajati sočasno z zdravili, ki med drugim vključujejo naslednje (glejte poglavje 4.5):

- antikonvulzanti: karbamazepin, fenobarbital, fenitoin
- zdravila za zdravljenje okužb z mikobakterijami: rifampicin
- zdravila rastlinskega izvora: šentjanževka (*Hypericum perforatum*)

Sočasno dajanje z dabigatran eteksilatom, substratom P-glikoproteina (P-gp), je kontraindicirano (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Učinki na ledvice in kosti pri odraslih

Učinki na ledvice

Emtricitabin in tenofovir se primarno izločata preko ledvic s kombinacijo glomerularne filtracije in aktivne tubularne sekrecije. Pri uporabi dizoproksiltenofovirata so poročali o ledvični odpovedi, ledvični okvari, zvišanem kreatininu, hipofosfatemiji in proksimalni tubulopatiji (vključno s Fanconijevim sindromom) (glejte poglavje 4.8).

Trenutno ni dovolj podatkov, da bi ugotovili, ali je sočasna uporaba dizoproksiltenofovirata in kobicistata povezana z večjim tveganjem za neželene učinke na ledvice, v primerjavi z režimi, ki vključujejo dizoproksiltenofovirat brez kobicistata.

Bolniki, ki so zdravljenje z dizoproksiltenofoviratom predhodno prekinili zaradi ledvične toksičnosti, z ustavitvijo napredovanja učinkov po prekinutvi ali brez nje, se ne smejo zdraviti z zdravilom Stribild (glejte poglavje 4.3).

Spremljanje delovanja ledvic

Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Stribild

Izračunati je treba očistek kreatinina in določiti koncentracijo glukoze in beljakovin v urinu pri vseh bolnikih. Zdravljenja z zdravilom Stribild se ne sme uvesti pri bolnikih z očistkom kreatinina < 70 ml/min. Priporoča se, da se zdravljenja z zdravilom Stribild pri bolnikih z očistkom kreatinina < 90 ml/min ne uvede, razen če se po pregledu vseh razpoložljivih možnosti zdravljenja ugotovi, da je zdravilo Stribild za posamičnega bolnika najboljša možnost.

Med zdravljenjem z zdravilom Stribild

Očistek kreatinina, vrednost serumskega fosfata, koncentracije glukoze in beljakovin v urinu je treba nadzirati vsake štiri tedne v prvem letu zdravljenja in pozneje vsake tri mesece. Pri bolnikih s tveganjem za ledvično okvaro je treba ledvične funkcije nadzirati pogosteje.

Kobicistat zavira tubularno sekrecijo kreatinina in lahko povzroči zmerno zvišanje serumskega kreatinina in zmerno znižanje očistka kreatinina (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih s potrjenim zvišanjem serumskega kreatinina za več kot 26,5 µmol/l (0,3 mg/dl) od začetne vrednosti je treba skrbno spremljati njegovo varnost uporabe za ledvice.

Glejte tudi Sočasna uporaba drugih zdravil spodaj.

Obvladovanje ledvične funkcije

Če je vrednost serumskega fosfata < 0,48 mmol/l (1,5 mg/dl) ali se očistek kreatinina zmanjša na < 70 ml/min, je treba v roku enega tedna ponovno ovrednotiti ledvično funkcijo, vključno z merjenjem

koncentracije glukoze in kalija v krvi ter glukoze v urinu (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih, pri katerih očistek kreatinina med zdravljenjem pade na < 70 ml/min, se priporoča prekinitev uporabe zdravila Stribild, razen če se oceni, da morebitne koristi te kombinacije protiretrovirusnih učinkovin za posamičnega bolnika odtehtajo morebitna tveganja zaradi nadaljevanja zdravljenja. O prekinitvi zdravljenja z zdravilom Stribild je treba razmisliti tudi v primeru progresivnega upada ledvične funkcije, če ni bil ugotovljen noben drug razlog.

Pri bolnikih s potrjenim padcem očistka kreatinina na < 50 ml/min (ker potrebne prilagoditve intervala odmerjanja s tableto s fiksno kombinacijo odmerkov ni mogoče doseči) ali z zmanjšanjem serumskega fosfata na $< 0,32$ mmol/l (1,0 mg/dl) je treba zdravljenje z zdravilom Stribild prekiniti (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Učinki na kosti

Anomalije na kosteh, kot je osteomalacija, ki se lahko kaže kot vztrajna kostna bolečina ali njeno poslabšanje in ki lahko redko prispeva k zlomom, so lahko povezane s proksimalno ledvično tubulopatijo, ki jo povzroča dizoproksiltenofovirat (glejte poglavje 4.8).

V študiji faze 3, GS-US-236-0103 so mineralno gostoto kosti MKG ocenili v nerandomizirani podskupini s 120 osebami (skupina z zdravilom Stribild $n = 54$; skupina z atazanavirjem, okrepljenim z ritonavirjem (ATV/r) in emtricitabinom (FTC)/dizoproksiltenofoviratom $n = 66$). Povprečno odstotno zmanjšanje MKG od začetne vrednosti do 144. tedna v skupini z zdravilom Stribild je bilo primerljivo s skupino z ATV/r+FTC/dizoproksiltenofoviratom za ledveno hrbtenico (-1,43 % v primerjavi z -3,68 %) in kolk (-2,83 % v primerjavi z -3,77 %). V študijah faze 3, GS-US-236-0102 in GS-US-236-0103, je prišlo do zlomov kosti pri 27 osebah (3,9 %) v skupini z zdravilom Stribild, pri 8 osebah (2,3 %) v skupini z EFV/FTC/dizoproksiltenofoviratom in pri 19 osebah (5,4 %) v skupini z ATV/r+FTC/dizoproksiltenofoviratom.

Z dizoproksiltenofoviratom so v randomiziranih nadzorovanih kliničnih preskušanjih v trajanju do 144 tednov pri bolnikih, okuženih z virusom HIV ali HBV, opazili zmanjšanja mineralne gostote kosti (MGK). Ta zmanjšanja MGK so se po prenehanju zdravljenja na splošno izboljšala.

V drugih študijah (prospektivne in presečne) so najbolj izrazito zmanjšanje MKG opazili pri bolnikih, zdravljenih z dizoproksiltenofoviratom kot del režima, ki je vseboval okrepljenega zaviralca proteaze. Na splošno je treba ob upoštevanju anomalij na kosteh, povezanih z dizoproksiltenofoviratom, in omejenih dolgoročnih podatkov o vplivu dizoproksiltenofovira na zdravje kosti in tveganje za zlom pri bolnikih z osteoporozo ali zlomi kosti v anamnezi, razmisliti o alternativnih režimih zdravljenja.

Pri sumu na pojav anomalij na kosteh ali njihovem odkritju je potrebno ustrezno posvetovanje.

Učinki na ledvice in kosti pri pediatrični populaciji

Z dolgoročnimi učinki dizoproksiltenofovira na kostno in ledvično toksičnost je povezana negotovost. Poleg tega reverzibilnosti ledvične toksičnosti ni možno v celoti potrditi. Zato se priporoča multidisciplinarni pristop za ustrezno oceno razmerja med koristmi in tveganji zdravljenja, odločitev o ustreznem spremljanju med zdravljenjem (vključno z odločitvijo o prekinitvi zdravljenja) in razmislek o potrebi po dodatku za vsak posamični primer posebej.

Učinki na ledvice

Pri pediatričnih bolnikih, okuženih z virusom HIV-1, starih od 2 do < 12 let, so v klinični študiji dizoproksiltenofovira (GS-US-104-0352) (glejte poglavji 4.8 in 5.1) poročali o neželenih učinkih na ledvice, skladnih s proksimalno ledvično tubulopatijo.

Spremljanje delovanja ledvic

Delovanje ledvic (očistek kreatinina, glukoza v urinu in beljakovine v urinu) je treba oceniti pred uvedbo zdravljenja, med zdravljenjem pa je treba spremljati očistek kreatinina, vrednost fosfatov v serumu, glukozo v urinu in beljakovine v urinu kot pri odraslih, okuženih z virusom HIV-1 (glejte zgoraj).

Obvladovanje ledvične funkcije

Če je potrjena vrednost fosfatov v serumu $< 0,96$ mmol/l (3,0 mg/dl) pri katerem koli pediatričnem bolniku, ki dobiva zdravilo Stribild, je treba delovanje ledvic po enem tednu ponovno oceniti, vključno z merjenjem koncentracije glukoze in kalija v krvi ter glukoze v urinu (glejte poglavje 4.8, proksimalna tubulopatija). Pri sumu ali odkritju ledvičnih anomalij je treba pridobiti mnenje nefrologa za razmislek o prekinitvi zdravljenja. O prekinitvi zdravljenja z zdravilom Stribild je treba razmisliti tudi v primeru progresivnega upada ledvične funkcije, če ni bil ugotovljen noben drug vzrok. Kot pri odraslih je treba tudi mladostnike, ki imajo potrjeno povečanje serumskega kreatinina za več kot $26,5$ μ mol/l (0,3 mg/dl) od izhodišča, natančno spremljati glede ledvične varnosti (glejte zgoraj).

Sočasna uporaba in tveganje za ledvično toksičnost

Veljajo enaka priporočila kot za odrasle (glejte spodaj Sočasna uporaba drugih zdravil).

Okvara delovanja ledvic

Uporaba zdravila Stribild se ne priporoča pri pediatričnih bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic (glejte poglavje 4.2).

Zdravljenja z zdravilom Stribild ni dovoljeno uvesti pri pediatričnih bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic in ga je treba prekiniti pri pediatričnih bolnikih, pri katerih se med zdravljenjem z zdravilom Stribild pojavi okvara delovanja ledvic.

Učinki na kosti

Dizoprosiltenofovirat lahko zmanjša MKG. Učinki sprememb MKG zaradi dizoprosiltenofovirata na dolgoročno zdravje kosti in tveganje za zlome v prihodnje niso gotovo znani (glejte poglavje 5.1).

V klinični študiji predhodno nezdravljenih bolnikov, okuženih z virusom HIV-1, starih od 12 do < 18 let ($N = 50$), so opazili majhno zmanjšanje povprečnih Z-vrednosti MKG po zdravljenju z zdravilom Stribild (glejte poglavje 4.8).

Pri odkritju ali sumu na pojav anomalij na kosteh pri pediatričnih bolnikih je potrebno posvetovanje z endokrinologom in/ali nefrologom.

Bolniki, hkrati okuženi z virusom HIV in virusom hepatitisa B ali C

Pri bolnikih s kroničnim hepatitisom B ali C, ki se zdravijo s protiretrovirusno terapijo, obstaja povečano tveganje za hude in potencialno usodne neželene učinke v delovanju jeter.

Za optimalno zdravljenje okužbe z virusom HIV pri bolnikih, ki so hkrati okuženi z virusom hepatitisa B (HBV), naj zdravniki upoštevajo trenutno veljavne smernice za zdravljenje HIV.

V primeru spremljajoče protivirusne terapije hepatitisa B ali C upoštevajte tudi ustrezne povzetke glavnih značilnosti teh zdravil. Zdravila Stribild se ne sme dajati skupaj z drugimi zdravili, ki vsebujejo dizoprosiltenofovirat, lamivudin ali dipivoksiladefovir, ki se uporabljajo za zdravljenje okužbe z virusom hepatitisa B.

Prekinitev zdravljenja z zdravilom Stribild pri bolnikih s hkratno HIV in HBV okužbo je lahko povezana s hudimi akutnimi poslabšanji hepatitisa. Bolnike s hkratno HIV in HBV okužbo, ki prekinajo zdravljenje z zdravilom Stribild, je potrebno pozorneje opazovati in opraviti potrebne klinične in laboratorijske teste še vsaj nekaj mesecev po prenehanju zdravljenja. Če je ustrezno, se lahko uvede zdravljenje hepatitisa B. Pri bolnikih z napredovalo boleznijo jeter ali cirozo, prekinitev zdravljenja ni priporočena, saj poslabšanje hepatitisa po zdravljenju lahko povzroči jetrno dekompenzacijo.

Bolezni jeter

Varnost in učinkovitost zdravila Stribild nista bili ugotavljani pri bolnikih s pomembnejšimi spremljevalnimi jetrnimi motnjami. Farmakokinetičnih lastnosti emtricitabina niso proučevali pri

bolnikih z jetrno okvaro. Farmakokinetične lastnosti elvitegravirja, kobicistata in tenofovirja so proučevali pri bolnikih z zmerno jetrno okvaro. Zdravila Stribild niso proučevali pri bolnikih s hudo jetrno okvaro (stopnja C po Child-Pughu). Pri bolnikih z blago (stopnja A po Child-Pughu) ali zmerno (stopnja B po Child-Pughu) jetrno okvaro prilagoditev odmerka zdravila Stribild ni potrebna (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Bolniki z že obstoječo jetrno disfunkcijo, vključno s kroničnim aktivnim hepatitisom, imajo v času kombinirane protiretrovirusne terapije (CART - *combination antiretroviral therapy*) več anomalij jetrne funkcije in jih je treba nadzirati v skladu s standardno prakso. Če pri teh bolnikih pride do znakov poslabšanja jetrne bolezni, je treba razmisliti o začasni ali trajni prekinitvi zdravljenja.

Telesna masa in presnovni parametri

Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi. Takšne spremembe so deloma lahko povezane z obvladanjem bolezni in načinom življenja. Pri lipidih v nekaterih primerih obstajajo dokazi, da gre za učinek zdravljenja, medtem ko za povečanje telesne mase ni močnih dokazov, ki bi ga povezovali s katerim koli določenim zdravljenjem. Za nadzor lipidov in glukoze v krvi je treba upoštevati veljavne smernice za zdravljenje okužbe z virusom HIV. Motnje lipidov je treba obravnavati klinično ustrezno.

Mitohondrijska disfunkcija po izpostavljenosti *in utero*

Nukleozidni in nukleotidni analogi lahko v različnih stopnjah vplivajo na mitohondrijsko funkcijo, kar je najbolj izrazito pri stavudinu, didanozinu in zidovudinu. Obstajajo poročila o mitohondrijski disfunkciji pri HIV-negativnih dojenčkih, ki so bili *in utero* in/ali postnatalno izpostavljeni nukleozidnim analogom; ta so pretežno zadevala zdravljenje z režimi, ki vsebujejo zidovudin. Glavni opisani neželeni učinki so hematološke motnje (anemija, nevtropenija) in presnovne motnje (hiperlaktatemija, hiperlipazemija). Ti učinki so bili pogosto prehodni. Redko so poročali o nekaterih primerih nevroloških motenj, ki nastopijo kasneje (hipertonija, konvulzije, nenormalno obnašanje). Trenutno ni znano, ali so takšne nevrološke motnje prehodne ali trajne. Te ugotovitve je treba upoštevati pri vseh otrocih, ki so bili *in utero* izpostavljeni nukleozidnim in nukleotidnim analogom, pri katerih se pojavijo resne klinične ugotovitve neznanega vzroka, še zlasti nevrološke. Te ugotovitve ne vplivajo na trenutna nacionalna priporočila o uporabi protiretrovirusnega zdravljenja pri nosečnicah za preprečitev vertikalnega prenosa okužbe z virusom HIV.

Sindrom imunske reaktivacije

Pri s HIV okuženih bolnikih s hudo imunsko pomanjkljivostjo lahko ob uvedbi CART nastane vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične patogene in povzroči resna klinična stanja ali poslabšanje simptomov. Take reakcije so navadno opazili v prvih nekaj tednih ali mesecih po uvedbi CART. Ustrezni primeri vključujejo citomegalovirusni retinitis, generalizirane in/ali žariščne okužbe z mikobakterijami in s *Pneumocystis jirovecii* povzročena pljučnica. Kakršne koli vnetne simptome je treba obravnavati in uvesti zdravljenje, kadar je potrebno.

Pri ugotovljeni imunski reaktivaciji so poročali tudi o pojavu avtoimunskih bolezni (kot sta Gravesova bolezen in avtoimunske hepatitis), vendar pa je poročani čas do pojava različen in se ti dogodki lahko pojavijo več mesecev po uvedbi zdravljenja.

Oportunistične okužbe

Pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom Stribild ali s katero koli drugo obliko protiretrovirusne terapije, se lahko še naprej razvijajo oportunistične okužbe in drugi zapleti okužbe z virusom HIV. Zato mora biti bolnik pod skrbnim kliničnim nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z zdravljenjem bolnikov z obolenji, povezanimi s HIV.

Osteonekroza

Čeprav je vzrokov verjetno več (vključno z uporabo kortikosteroidov, uživanjem alkohola, hudo imunosupresijo, višjim indeksom telesne mase), so o primerih osteonekroze poročali zlasti pri bolnikih z napredovalo boleznijo HIV ali dolgotrajno izpostavljenostjo CART ali obojim. Bolnikom je treba svetovati, naj poiščejo zdravniško pomoč, če se jim pojavijo bolečine v sklepih, togost sklepov ali težave z gibljivostjo.

Sočasna uporaba drugih zdravil

Zdravilo Stribild je indicirano za uporabo kot celovit režim zdravljenja okužbe z virusom HIV-1 in se ne sme dajati skupaj z drugimi protiretrovirusnimi zdravili (glejte poglavje 4.5).

Zdravila Stribild se ne sme dajati skupaj z drugimi zdravili, ki vsebujejo dizoproksiltenofovirat, lamivudin ali dipivoksiladefovirat, ki se uporabljajo za zdravljenje okužbe z virusom hepatitisa B, ali z drugimi zdravili, ki vsebujejo tenofoviralfenamid.

Sočasna uporaba z nefrotoksičnimi zdravili

Treba se je izogibati uporabi zdravila Stribild ob sočasni oziroma nedavni uporabi nefrotoksičnih zdravil, npr. aminoglikozidov, amfotericina B, foskarneta, ganciklovirja, pentamidina, vankomicina, cidofovirja ali interlevkina-2 (imenovanega tudi aldeslevkin) (glejte poglavje 4.5). Če je sočasna uporaba zdravila Stribild in nefrotoksičnih zdravil neizogibna, je treba tedensko spremljati ledvično funkcijo.

Pri bolnikih, zdravljenih z dizoproksiltenofoviratom, in z dejavniki tveganja za ledvično disfunkcijo so po uvedbi velikih odmerkov ali več nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID) poročali o primerih akutne ledvične odpovedi. Pri sočasni uporabi zdravila Stribild z NSAID je treba ustrezno spremljati ledvično funkcijo.

Zahteve po kontracepciji

Bolnice v rodni dobi morajo uporabljati bodisi hormonsko kontracepcijo, ki vsebuje vsaj 30 µg etinilestradiola in ki vsebuje drospirennon ali norgestimat kot progestogen, ali pa morajo uporabljati drugo zanesljivo metodo kontracepcije (glejte poglavji 4.5 in 4.6). Uporabi zdravila Stribild s peroralnimi kontraceptivi, ki vsebujejo druge progestogene, se je treba izogniti (glejte poglavje 4.5). Pri sočasni uporabi drospirenona in zdravila Stribild je pričakovano povišanje koncentracije drospirenona v plazmi in priporočeno je klinično spremljanje zaradi možnosti hiperkaliemije (glejte poglavje 4.5).

Uporaba z določenimi protivirusnimi zdravili za hepatitis C

Za sočasno dajanje dizoproksiltenofovirata in ledipasvirja/sofosbuvirja, sofosbuvirja/velpatasvirja ali sofosbuvirja/velpatasvirja/voksilaprevirja so dokazali, da povečuje koncentracije tenofovirja v plazmi, še posebej, če se uporablja skupaj z režimom zdravljenja HIV, ki vključuje dizoproksiltenofovirat in farmakokinetični ojačevalec (ritonavir ali kobicistat). Varnost dizoproksiltenofovirata skupaj z ledipasvirjem/sofosbuvirjem, sofosbuvirjem/velpatasvirjem ali sofosbuvirjem/velpatasvirjem/voksilaprevirjem in farmakokinetičnim ojačevalcem ni bila dokazana. Upoštevati je treba možna tveganja in koristi, povezane s sočasnim dajanjem ledipasvirja/sofosbuvirja, sofosbuvirja/velpatasvirja ali sofosbuvirja/velpatasvirja/voksilaprevirja in zdravila Stribild, še posebej pri bolnikih s povečanim tveganjem ledvične bolezni. Bolnike, ki prejemajo zdravilo Stribild sočasno z ledipasvirjem/sofosbuvirjem, sofosbuvirjem/velpatasvirjem ali sofosbuvirjem/velpatasvirjem/voksilaprevirjem, je treba spremljati glede neželenih učinkov, ki so povezani z dizoproksiltenofoviratom.

Starejši

Podatki za zdravilo Stribild pri bolnikih, starejših od 65 let, so omejeni. Verjetnost, da je ledvična funkcija pri starejših bolnikih zmanjšana, je večja, zato je pri zdravljenju starejših bolnikov z zdravilom Stribild potrebna previdnost.

Nosečnost

Dokazano je bilo, da ima zdravljenje s kobicistatom in elvitegravirjem med drugim in tretjim trimesstrom nosečnosti za posledico manjše izpostavljenosti elvitegravirju (glejte poglavje 5.2). Ravni kobicistata se zmanjšajo in morda ne bodo zagotovile zadostne okrepitve. Pomembno zmanjšanje izpostavljenosti elvitegravirju lahko povzroči virološki neuspeh in povečano tveganje za prenos okužbe s HIV z matere na otroka. Zato se zdravljenje z zdravilom Stribild ne sme uvesti med nosečnostjo; ženske, ki med zdravljenjem z zdravilom Stribild zanosijo, morajo preiti na drug režim (glejte poglavje 4.6).

Pomožne snovi

Zdravilo Stribild vsebuje laktozo monohidrat. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravilo Stribild vsebuje elvitegravir, kobicistat, emtricitabin in dizoproksiltenofovirat, zato se pri uporabi zdravila Stribild lahko pojavijo katere koli interakcije, ki so jih opazili pri uporabi teh učinkovin. Zdravilo Stribild je indicirano za uporabo kot celovit režim zdravljenja okužbe z virusom HIV-1 in se ne sme dajati skupaj z drugimi protiretrovirusnimi zdravili. Zato informacije o medsebojnem delovanju z drugimi protiretrovirusnimi zdravili (vključno z zaviralci proteaze in nenukleozidnimi zaviralci reverzne transkriptaze) niso na voljo (glejte poglavje 4.4). Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

Kobicistat je močan zaviralec encimskega mehanizma CYP3A in substrat CYP3A. Kobicistat je tudi šibak zaviralec CYP2D6, ki ga v manjšem obsegu presnavlja CYP2D6. Transporterji, ki jih kobicistat zavira, vključujejo P-gp, BCRP, OATP1B1 in OATP1B3.

Sočasno dajanje zdravila Stribild z zdravili, ki jih pretežno presnavljata CYP3A ali CYP2D6 ali so substrati P-gp, BCRP, OATP1B1 ali OATP1B3, lahko povzroči zvišanje koncentracij teh zdravil v plazmi, kar bi lahko povečalo ali podaljšalo njihov terapevtski učinek in neželene učinke (glejte Kontraindicirana sočasna uporaba in poglavje 4.3). Sočasno dajanje zdravila Stribild z zdravili, pri katerih CYP3A tvori aktiven(ne) presnovek(ke), lahko povzroči zmanjšane koncentracije tega (teh) aktivnega(ih) presnovka(ov) v plazmi.

Sočasno dajanje zdravila Stribild z zdravili, ki zavirajo CYP3A, lahko zmanjša očistek kobicistata, kar povzroči zvišanje koncentracij kobicistata v plazmi.

Elvitegravir je zmeren induktor in lahko morda inducira encim CYP2C9 in/ali inducibilne encime UGT. Kot tak lahko zniža koncentracije substratov teh encimov v plazmi. Elvitegravir presnavlja CYP3A in v manjši meri UGT1A1. Pričakuje se, da zdravila, ki inducirajo aktivnost CYP3A, zvišajo očistek elvitegravirja, kar povzroči zmanjšanje koncentracij elvitegravirja v plazmi, kar ima lahko za posledico izgubo terapevtskega učinka zdravila Stribild in razvoj rezistence (glejte Kontraindicirana sočasna uporaba in poglavje 4.3).

Kontraindicirana sočasna uporaba

Sočasna uporaba zdravila Stribild in nekaterih zdravil, ki jih pretežno presnavlja CYP3A, lahko povzroči zvišane koncentracije teh zdravil v plazmi, kar je povezano z možnimi resnimi in/ali življenjsko nevarnimi učinki, kot so periferni vazospazem ali ishemija (npr. dihidroergotamin, ergotamin, ergometrin) ali miopatija, vključno z rabdomiolizo (npr. simvastatin, lovastatin), ali podaljšanjem oz. povečanjem sedacije ali respiratorne depresije (npr. peroralno dan midazolam ali triazolam). Sočasna uporaba zdravila Stribild in drugih zdravil, ki jih pretežno presnavlja CYP3A, kot so amiodaron, kinidin, cisaprid, pimozid, lurasidon, alfuzosin in sildenafil za pljučno arterijsko hipertenzijo, je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Sočasno dajanje zdravila Stribild in nekaterih zdravil, ki inducirajo CYP3A, kot so šentjanževka (*Hypericum perforatum*), rifampicin, karbamazepin, fenobarbital in fenitoin lahko povzroči značilno zmanjšanje koncentracij kobicistata in elvitegravirja v plazmi, kar ima lahko za posledico izgubo terapevtskega učinka in razvoj rezistence (glejte poglavje 4.3).

Sočasna uporaba z drugimi zdravili ni priporočljiva

Zdravila, ki se izločajo preko ledvic

Ker se emtricitabin in tenofovir izločata predvsem preko ledvic, sočasna uporaba zdravila Stribild in zdravil, ki zmanjšujejo ledvično funkcijo ali tekmujejo za aktivno tubularno sekrecijo (npr. cidofovir), lahko poveča serumske koncentracije emtricitabina, tenofovira in/ali sočasno uporabljenih zdravil.

Zdravila Stribild naj ne bi uporabljali sočasno oziroma neposredno po uporabi nefrotoksičnih zdravil. Nekateri primeri vključujejo aminoglikozide, amfotericin B, foskarnet, ganciklovir, pentamidin, vankomicin, cidofovir ali interleukin-2 (imenovan tudi aldeslevkin), vendar pa niso omejeni nanje.

Druge interakcije

Interakcije med učinkovinami zdravila Stribild in možnimi sočasno uporabljenimi zdravili so navedene v preglednici 1 spodaj (povečanje je označeno z znakom “↑”, zmanjšanje z “↓”, brez spremembe z “↔”). Opisane interakcije temeljijo na študijah, izvedenih z učinkovinami zdravila Stribild kot posamičnimi učinkovinami in/ali v kombinaciji, ali pa so možne interakcije z zdravili, ki se lahko pojavijo z zdravilom Stribild.

Preglednica 1: Interakcije med posameznimi učinkovinami zdravila Stribild in drugimi zdravili

Učinkovine po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Stribild
ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE INFEKCIJ		
Antimikotiki		
ketokonazol (200 mg dvakrat dnevno)/elvitegravir (150 mg enkrat dnevno) ²	elvitegravir: AUC: ↑ 48 % C _{min} : ↑ 67 % C _{max} : ↔ Koncentracije ketokonazola in/ali kobicistata se lahko pri sočasnem dajanju zdravila Stribild zvišajo.	Pri dajanju z zdravilom Stribild največji dnevni odmerek ketokonazola ne sme preseči 200 mg dnevno. Med sočasno uporabo je potrebna previdnost, priporočila pa se tudi klinično spremljanje.

Učinkovine po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Stribild
itrakonazol ³ iorikonazol ³ posakonazol ³ flukonazol	Interakcij niso preučili z nobeno od učinkovin zdravila Stribild. Koncentracije itrakonazola, flukonazola in posakonazola se lahko pri sočasnem dajanju s kobicistatom zvišajo. Koncentracije vorikonazola se lahko pri sočasnem dajanju z zdravilom Stribild zvišajo ali znižajo.	Pri sočasnem dajanju z zdravilom Stribild je treba uvesti klinično spremljanje. Pri dajanju z zdravilom Stribild največji dnevni odmerek itrakonazola ne sme preseči 200 mg dnevno. Priporoča se ocena razmerja med koristmi in tveganji, ki bi upravičila uporabo vorikonazola z zdravilom Stribild.
Zdravila za zdravljenje okužb z mikobakterijami		
rifabutin (150 mg na vsaka dva dni)/elvitegravir (150 mg enkrat dnevno)/kobicistat (150 mg enkrat dnevno)	Sočasno dajanje rifabutina, močnega induktorja CYP3A, lahko pomembno zmanjša koncentracije kobicistata in elvitegravirja v plazmi, kar ima lahko za posledico izgubo terapevtskega učinka in razvoj rezistence. rifabutin: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ 25-O-desacetyl-rifabutin AUC: ↑ 525 % C_{min}: ↑ 394 % C_{max}: ↑ 384 % elvitegravir: AUC: ↓ 21 % C_{min}: ↓ 67 % C_{max}: ↔	Sočasno dajanje zdravila Stribild in rifabutina se ne priporoča. Če je ta kombinacija potrebna, je priporočeni odmerek rifabutina 150 mg trikrat tedensko na določene dni (na primer ponedeljek-sreda-petek). Utemeljeno je povečano spremljanje neželenih učinkov, povezanih rifabutinom, vključno z nevtropenijo in uveitisom, zaradi pričakovane večje izpostavljenosti desacetil-rifabutinu. Dodatnega zmanjšanja odmerka rifabutina niso preučili. Vedeti je treba, da morda odmerek 150 mg dvakrat tedensko ne zagotavlja optimalne izpostavljenosti rifabutinu, kar ima lahko za posledico rezistenco na rifamicin in neuspeh zdravljenja.

Učinkovine po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Stribild
Protivirusna zdravila za zdravljenje hepatitisa C (HCV)		
ledipasvir/sofosbuvir	Interakcij niso preučevali za zdravilo Stribild. Sočasno dajanje z zdravilom Stribild lahko povzroči večjo izpostavljenost tenofovirju.	Povečane koncentracije tenofovira v plazmi zaradi sočasne uporabe zdravila Stribild in ledipasvira/sofosbuvira lahko povečajo neželene reakcije, povezane z dizoproksiltenofoviratom, vključno z ledvičnimi boleznimi. Varnost dizoproksiltenofovirata ob sočasni uporabi z ledipasvirjem/sofosbuvirjem in farmakokinetičnim ojačevalcem (npr. kobicistatom) ni bila ugotovljena.
ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg enkrat dnevno) + elvitegravir/kobicistat (150 mg/150 mg enkrat dnevno)	Opazovano: ledipasvir: AUC: ↑ 78 % C _{min} : ↑ 91 % C _{max} : ↑ 63 % sofosbuvir: AUC: ↑ 36 % C _{min} : podatki niso na voljo C _{max} : ↑ 33 % GS-331007 ⁵ : AUC: ↑ 44 % C _{min} : ↑ 53 % C _{max} : ↑ 33 % elvitegravir: AUC: ↔ C _{min} : ↑ 36 % C _{max} : ↔ kobicistat: AUC: ↑ 59 % C _{min} : ↑ 325 % C _{max} : ↔	To kombinacijo je treba uporabljati pazljivo s pogostim spremljanjem delovanja ledvic, če druge možnosti niso na voljo (glejte poglavje 4.4).

Učinkovine po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Stribild
sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg enkrat dnevno) + elvitegravir/kobicistat/ emtricitabin/dizoprosiltenofovirat (150 mg/150 mg/200 mg/245 mg enkrat dnevno)	sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007⁵: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 45 % velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 37 % elvitegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ kobicistat: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 71 % emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 36 % C_{min}: ↑ 45 %	Povečane koncentracije tenofovirja v plazmi zaradi sočasne uporabe zdravila Stribild in sofosbuvirja/velpatasvirja lahko povečajo neželene reakcije, povezane z dizoprosiltenofoviratom, vključno z ledvičnimi boleznimi. Varnost dizoprosiltenofovirata ob sočasni uporabi s sofosbuvirjem/velpatasvirjem in farmakokinetičnim ojačevalcem (npr. kobicistatom) ni bila ugotovljena. To kombinacijo je treba uporabljati pazljivo s pogostim spremljanjem delovanja ledvic (glejte poglavje 4.4).

Učinkovine po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Stribild
sofosbuvir/velpatasvir/ voksilaprevir (400 mg/100 mg/ 100 mg+100 mg enkrat dnevno) ⁶ + emtricitabin/dizoproksiltenofovirat (200 mg/245 mg enkrat dnevno) ⁷	Sočasno dajanje z zdravilom Stribild lahko povzroči večjo izpostavljenost tenofovirju. emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ tenofovir: AUC: ↑ 39 % C _{max} : ↑ 48 % C _{min} : ↑ 47 %	Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Stribild in sofosbuvirja/velpatasvirja/voksilaprevirja lahko povečajo neželene učinke, povezane z dizoproksiltenofoviratom, vključno z motnjami delovanja ledvic. Varnost dizoproksiltenofovirata, uporabljenega s sofosbuvirjem/velpatasvirjem/voksilaprevirjem in farmakokinetičnim ojačevalcem (npr. kobicistatom) ni bila dokazana.
sofosbuvir/velpatasvir/ voksilaprevir (400 mg/100 mg/ 100 mg+100 mg enkrat dnevno) ⁶ + elvitegravir/kobicistat (150 mg/150 mg enkrat dnevno) ⁸	sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 27 % C _{min} : N/A GS-331007 ⁵ : AUC: ↑ 43 % C _{max} : ↔ C _{min} : N/A velpatasvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 46 % voxilaprevir: AUC: ↑ 171 % C _{max} : ↑ 92 % C _{min} : ↑ 350 % elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 32 % kobicistat: AUC: ↑ 50 % C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 250 %	Kombinacijo je treba uporabljati previdno in pogosto spremljati delovanje ledvic (glejte poglavje 4.4).

Učinkovine po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Stribild
Nukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze (NRTI, <i>Nucleoside reverse transcriptase inhibitors</i>)		
Didanozin	Sočasno dajanje dizoproksiltenofovirata in didanozina povzroči od 40- do 60-% zvišanje sistemske izpostavljenosti didanozinu.	Sočasno dajanje zdravila Stribild in didanozina se ne priporoča. Povečana sistemska izpostavljenost didanozinu lahko poveča neželene učinke, povezane z didanozinom. Redko so poročali o pankreatitisu in laktacidozi, ki sta bila včasih smrtna. Sočasno dajanje dizoproksiltenofovirata in didanozina v odmerku 400 mg na dan je bilo povezano s pomembnim zmanjšanjem števila celic CD4, morda zaradi znotrajceličnega medsebojnega delovanja, ki zviša raven fosforiliranega (tj. aktivnega) didanozina. Dajanje zmanjšane odmerka 250 mg didanozina sočasno z zdravljenjem z dizoproksiltenofoviratom je bilo povezano s poročili o večji stopnji virološke odpovedi v več testiranih kombinacijah za zdravljenje okužb s HIV-1. Vendar pa se lahko v primeru uvedbe zdravila Stribild pri bolnikih, ki so predhodno jemali didanozin, ali ob prekinitvi jemanja zdravila Stribild in spremembi režima, ki vključuje didanozin, pojavijo kratka obdobja z merljivimi ravnmi didanozina in tenofovirja v plazmi.
Makrolidni antibiotiki		
klaritromicin	Interakcij niso preučili z nobeno od učinkovin zdravila Stribild. Koncentracije klaritromicina in/ali kobicistata se lahko pri sočasnem dajanju zdravila Stribild spremenijo.	Pri bolnikih z normalno ledvično funkcijo ali blago ledvično okvaro (očistek kreatinina 60-90 ml/min) prilagoditev odmerka ni potrebna. Pri bolnikih z očistkom kreatinina < 90 ml/min se priporoča klinično spremljanje. Pri bolnikih z očistkom kreatinina < 60 ml/min je treba razmisliti o uporabi alternativnega zdravila za zdravljenje okužb z bakterijami.
telitromicin	Interakcij niso preučili z nobeno od učinkovin zdravila Stribild. Koncentracije telitromicina in/ali kobicistata se lahko pri sočasnem dajanju zdravila Stribild spremenijo.	Po sočasnem dajanju zdravila Stribild se priporoča klinično spremljanje.

Učinkovine po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Stribild
GLUKOKORTIKOIDI		
Kortikosteroidi		
Kortikosteroidi, ki se primarno presnavljajo s pomočjo encimov CYP3A (vključno z betametazonom, budesonidom, flutikazonom, mometazonom, prednizonom, triamcinolonom).	Interakcij niso preučili z nobeno od učinkovin zdravila Stribild. Plazemske koncentracije teh zdravil se lahko ob sočasnem dajanju zdravila Stribild povečajo, kar povzroči zmanjšanje serumskih koncentracij kortizola.	Sočasna uporaba zdravila Stribild in kortikosteroidov, ki se presnavljajo s pomočjo encimov CYP3A (npr. flutikazonpropionat in drugi inhalacijski ali nazalni kortikosteroidi), lahko poveča tveganje za razvoj sistemskih kortikosteroidnih učinkov, vključno s Cushingovim sindromom in supresijo nadledvičnih žlez. Sočasna uporaba s kortikosteroidi, ki se presnavljajo s pomočjo encimov CYP3A, se ne priporoča, razen kadar možne koristi za bolnika odtehtajo tveganje. V tem primeru je treba bolnike spremljati glede pojava sistemskih kortikosteroidnih učinkov. Zlasti pri dolgotrajni uporabi je treba premisliti o uporabi drugih kortikosteroidov, ki so manj odvisni od presnove s pomočjo encimov CYP3A, npr. beklometazona za intranazalno uporabo ali inhaliranje. Glede sočasne uporabe s kortikosteroidi za dermalno uporabo, občutljivimi na zaviranje CYP3A, glejte informacije za predpisovanje kortikosteroida za pogoje ali uporabe, ki povečajo sistemsko absorpcijo.

Učinkovine po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Stribild
ZDRAVILA ali PREHRANSKA DOPOLNILA, KI VSEBUJEJO POLIVALENTNE KATIONE (npr. Mg, Al, Ca, Fe, Zn)		
suspenzije antacidov, ki vsebujejo magnezij/aluminij (20 ml enkratni odmerek)/elvitegravir (50 mg enkratni odmerek)/ritonavir (100 mg enkratni odmerek)	elvitegravir (suspenzija antacida po ± 2 urah): AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ elvitegravir (sočasno dajanje): AUC: ↓ 45 % C_{min}: ↓ 41 % C_{max}: ↓ 47 % Koncentracije elvitegravirja v plazmi so z antacidi nižje zaradi lokalne kompleksacije v prebavilih in ne zaradi sprememb vrednosti pH v želodcu.	Priporoča se, da se dajanje zdravila Stribild in antacidov, zdravil ali prehranskih dopolnil, ki vsebujejo polivalentne katione, loči za vsaj 4 ure. Za informacije o drugih zdravilih, ki zmanjšujejo kislino (npr. antagonisti receptorja H₂ in zaviralci protonske črpalke) glejte Študije, opravljene z drugimi zdravili.
Kalcijeva ali železova prehranska dopolnila (vključno z multivitamini) Drugi antacidi, ki vsebujejo katione Laksativi, ki vsebujejo katione Sukralfat Pufrana zdravila	Interakcij niso preučili z nobeno od učinkovin zdravila Stribild. Pričakuje se, da bodo koncentracije elvitegravirja v plazmi nižje z antacidi, zdravili ali prehranskimi dopolnili, ki vsebujejo polivalentne katione, zaradi lokalne kompleksacije v prebavilih in ne zaradi sprememb vrednosti pH v želodcu.	
PERORALNI ANTIDIABETIKI		
metformin	Interakcij niso preučili z nobeno od učinkovin zdravila Stribild. Kobicistat reverzibilno zavira MATE1 in koncentracije metformina se lahko pri sočasnem dajanju z zdravilom Stribild zvišajo.	Pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo Stribild, se priporoča skrbno spremljanje in prilagoditev odmerka metformina.

Učinkovine po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Stribild
<i>NARKOTIČNI ANALGETIKI</i>		
metadon/elvitegravir/kobicistat	metadon: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ kobicistat: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ elvitegravir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Prilagoditev odmerka metadona ni potrebna.
metadon/dizoproksiltenofovirat	metadon: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ tenofovir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	
buprenorfin/nalokson/ elvitegravir/kobicistat	buprenorfin: AUC: ↑ 35 % C _{min} : ↑ 66 % C _{max} : ↔ nalokson: AUC: ↓ 28 % C _{max} : ↓ 28 % kobicistat: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ elvitegravir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Prilagoditev odmerka buprenorfina/naloksona ni potrebna.

Učinkovine po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Stribild
PERORALNI KONTRACEPTIVI		
drospirenon/etinilestradiol (3 mg/0,02 mg enkratni odmerki)/kobicistat (150 mg enkrat dnevno)	Interakcij niso preučili z zdravilom Stribild. <i>Pričakovano</i> drospirenon: AUC: ↑	Pri sočasnem dajanju z zdravili, ki vsebujejo kobicistat, se lahko koncentracije drospirenona v plazmi povišajo. Priporočeno je klinično spremljanje zaradi možnosti hiperkaliemije.
norgestimat (0,180/0,215 mg enkrat dnevno)/etinilestradiol (0,025 mg enkrat dnevno)/elvitegravir (150 mg enkrat dnevno)/kobicistat (150 mg enkrat dnevno) ⁴	norgestimat: AUC: ↑ 126 % C _{min} : ↑ 167 % C _{max} : ↑ 108 % etinilestradiol: AUC: ↓ 25 % C _{min} : ↓ 44 % C _{max} : ↔ elvitegravir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Pri sočasnem dajanju zdravila Stribild in hormonskega kontraceptiva je potrebna previdnost. Hormonski kontraceptiv mora vsebovati vsaj 30 µg etinilestradiola in drospirenon ali norgestimat kot progestogen, ali pa morajo bolnice uporabljati alternativno zanesljivo metodo kontracepcije (glejte poglavji 4.4 in 4.6). Dolgoročni učinki bistvenega zvišanja izpostavljenosti progestogenu niso znani.
ANTIARITMIKI		
digoksin (0,5 mg enkratni odmerki)/kobicistat (150 mg večkratni odmerki)	digoksin: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 41 %	Pri uporabi digoksina v kombinaciji z zdravilom Stribild se priporoča nadziranje ravni digoksina.
dizopiramid flekainid sistemski lidokain meksilitin propafenon	Interakcij niso preučili z nobeno od učinkovin zdravila Stribild. Koncentracije teh antiaritmikov se lahko pri sočasni uporabi s kobicistatom zvišajo.	Pri sočasni uporabi z zdravilom Stribild je potrebna previdnost, priporoča pa se tudi klinično spremljanje.
ANTIHIPERTENZIVI		
metoprolol timolol	Interakcij niso preučili z nobeno od učinkovin zdravila Stribild. Koncentracije blokatorjev beta se lahko pri sočasni uporabi s kobicistatom zvišajo.	Pri sočasni uporabi teh učinkovin z zdravilom Stribild se priporoča klinično spremljanje in morebiti bo potrebno zmanjšanje odmerka.
amlodipin diltiazem felodipin nikardipin nifedipin verapamil	Interakcij niso preučili z nobeno od učinkovin zdravila Stribild. Koncentracije blokatorjev kalcijevih kanalčkov se lahko pri sočasni uporabi s kobicistatom zvišajo.	Pri uporabi teh zdravil z zdravilom Stribild se priporoča klinično spremljanje terapevtskih in neželenih učinkov.
ANTAGONISTI RECEPTORJEV ENDOTELINA		
bosentan	Interakcij niso preučili z nobeno od učinkovin zdravila Stribild. Sočasno dajanje z zdravilom Stribild lahko povzroči znižanje izpostavljenosti elvitegravirju in/ali kobicistatu in izgubo terapevtskega učinka in razvoj rezistence.	Razmisli se lahko o alternativnih antagonistih receptorjev endotelina.

Učinkovine po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Stribild
ANTIKOAGULANTI		
dabigatran	Interakcij niso preučili z nobeno od učinkovin zdravila Stribild. Koncentracije dabigatrana v plazmi se lahko pri sočasnem dajanju z zdravilom Stribild zvišajo s podobnimi učinki kot pri drugih močnih zaviralcih P-gp.	Sočasna uporaba zdravila Stribild z dabigatranom je kontraindicirana.
apiksaban rivaroksaban edoksaban	Interakcij niso preučili z nobeno od učinkovin zdravila Stribild. Sočasno dajanje z zdravilom Stribild lahko povzroči zvišanje koncentracij DOAC v plazmi, zaradi česar se lahko poveča tveganje za krvavitev.	Sočasno dajanje apiksabana, rivaroksabana ali edoksabana in zdravila Stribild se ne priporoča.
varfarin	Interakcij niso preučili z nobeno od učinkovin zdravila Stribild. Sočasno dajanje z zdravilom Stribild lahko vpliva na koncentracije varfarina.	Pri sočasnem dajanju zdravila Stribild se priporoča spremljanje mednarodnega normaliziranega razmerja (<i>International Normalised Ratio</i> , INR). INR je treba še naprej spremljati prve tedne po prenehanju zdravljenja z zdravilom Stribild.
ANTITROMBOTIKI		
klopidogrel	Interakcij niso preučili z nobeno od učinkovin zdravila Stribild. Pričakuje se, da bo sočasna uporaba klopidogrela s kobicistatom zmanjšala koncentracije aktivnega presnovka klopidogrela v plazmi, kar lahko zmanjša antikoagulacijsko aktivnost klopidogrela.	Sočasna uporaba klopidogrela in zdravila Stribild se ne priporoča.
prasugrel	Interakcij niso preučili z nobeno od učinkovin zdravila Stribild. Ne pričakuje se, da bi imelo zdravilo Stribild klinično pomemben učinek na koncentracije aktivnega presnovka prasugrela v plazmi.	Prilagoditev odmerka prasugrela ni potrebna.

Učinkovine po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Stribild
ANTIKONVULZANTI		
karbamazepin (200 mg dvakrat dnevno)/elvitegravir (150 mg enkrat dnevno)/kobicistat (150 mg enkrat dnevno)	Sočasno dajanje karbamazepina, močnega induktorja CYP3A, lahko pomembno zmanjša koncentracije kobicistata in elvitegravirja v plazmi, kar ima lahko za posledico izgubo terapevtskega učinka in razvoj rezistence. karbamazepin: AUC: ↑ 43 % C_{min}: ↑ 51 % C_{max}: ↑ 40 % elvitegravir: AUC: ↓ 69 % C_{min}: ↓ 97 % C_{max}: ↓ 45 % kobicistat: AUC: ↓ 84 % C_{min}: ↓ 90 % C_{max}: ↓ 72 % karbamazepin-10,11-epoksid: AUC: ↓ 35 % C_{min}: ↓ 41 % C_{max}: ↓ 27 %	Sočasno dajanje zdravila Stribild s karbamazepinom, fenobarbitalom ali fenitoinom je kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).
INHALIRANI AGONISTI BETA		
salmeterol	Interakcij niso preučili z nobeno od učinkovin zdravila Stribild. Sočasno dajanje z zdravilom Stribild lahko povzroči zvišanje koncentracij salmeterola v plazmi, kar je povezano z možnimi resnimi in/ali življenjsko nevarnimi reakcijami.	Sočasno dajanje salmeterola in zdravila Stribild se ne priporoča.
ZAVIRALCI REDUKTAZE HMG CoA		
rosuvastatin (10 mg enkratni odmerek)/elvitegravir (150 mg enkratni odmerek)/kobicistat (150 mg enkratni odmerek)	Elvitegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ rosuvastatin: AUC: ↑ 38 % C_{min}: n/v C_{max}: ↑ 89 %	Koncentracije rosuvastatina se pri dajanju z elvitegravirjem in kobicistatom prehodno zvišajo. Odmerka pri dajanju rosuvastatina v kombinaciji z zdravilom Stribild ni treba prilagoditi.
atorvastatin (10 mg enkratni odmerek)/elvitegravir (150 mg enkrat dnevno)/kobicistat (150 mg enkrat dnevno)/emtricitabin (200 mg enkrat dnevno)/tenofoviralfenamid (10 mg enkrat dnevno)	atorvastatin: AUC: ↑160 % C_{min}: NI C_{max}: ↑132 % elvitegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔	Pri sočasnem dajanju z elvitegravirjem in kobicistatom so koncentracije atorvastatina povišane. Začeti je treba z najnižjim možnim odmerkom atorvastatina, ob sočasnem dajanju z zdravilom Stribild pa je potrebno skrbno spremljanje.

Učinkovine po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C_{max}, C_{min}¹	Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Stribild
pitavastatin	Interakcij niso preučili z nobeno od učinkovin zdravila Stribild. Koncentracije pitavastatina se lahko pri uporabi z elvitegravirjem in kobicistatom zvišajo.	Pri sočasnem dajanju zdravila Stribild s pitavastatinom je potrebna previdnost.
pravastatin fluvastatin	Interakcij niso preučili z nobeno od učinkovin zdravila Stribild. Koncentracije teh zaviralcev reduktaze HMG Co-A se lahko pri dajanju z elvitegravirjem in kobicistatom prehodno zvišajo.	Odmerka pri dajanju v kombinaciji z zdravilom Stribild ni treba prilagoditi.
lovastatin simvastatin	Interakcij niso preučili z nobeno od učinkovin zdravila Stribild.	Sočasno dajanje zdravila Stribild z lovastatinom oz. simvastatinom je kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).
<i>ZAVIRALCI FOSFODIESTERAZE TIPA 5 (PDE5)</i>		
sildenafil tadalafil vardenafil	Interakcij niso preučili z nobeno od učinkovin zdravila Stribild. Zaviralce PDE-5 presnavlja pretežno CYP3A. Sočasno dajanje z zdravilom Stribild lahko povzroči zvišanje koncentracij sildenafil in tadalafila v plazmi, kar lahko povzroči neželene učinke, povezane z zaviralci PDE-5.	Sočasno dajanje zdravila Stribild in sildenafil za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije je kontraindicirano. Pri sočasnem dajanju zdravila Stribild s tadalafilom za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije je potrebna previdnost, vključno z razmislekom o zmanjšanju odmerka. Za zdravljenje erektilne disfunkcije se pri sočasni uporabi z zdravilom Stribild priporoča enkratni odmerek sildenafil največ 25 mg v 48 urah, vardenafila največ 2,5 mg v 72 urah ali tadalafila največ 10 mg v 72 urah.
<i>ANTIDEPRESIVI</i>		
escitalopram trazodon	Interakcij niso preučili z nobeno od učinkovin zdravila Stribild. Po sočasnem dajanju s kobicistatom se lahko koncentracije trazodona zvišajo.	Priporoča se skrbno titriranje odmerka antidepresiva in spremljanje odziva na antidepresiv.
<i>IMUNOSUPRESIVI</i>		
ciklosporin sirolimus takrolimus	Interakcij niso preučili z nobeno od učinkovin zdravila Stribild. Pri sočasnem dajanju s kobicistatom se lahko koncentracije teh imunosupresivov zvišajo.	Pri sočasni uporabi z zdravilom Stribild se priporoča terapevtsko spremljanje.

Učinkovine po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Stribild
SEDATIVI/HIPNOTIKI		
buspiron klorazepat diazepam estazolam flurazepam peroralni midazolam triazolam zolpidem	Interakcij niso preučili z nobeno od učinkovin zdravila Stribild. Midazolam in triazolam presnavlja pretežno CYP3A. Sočasno dajanje z zdravilom Stribild lahko povzroči zvišanje koncentracij teh zdravil v plazmi, kar je povezano z možnimi resnimi in/ali življenjsko nevarnimi reakcijami.	Sočasno dajanje zdravila Stribild in peroralna uporaba midazolama in triazolama je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Pri drugih sedativih/hipnotikih bo morda treba odmerek zmanjšati, priporoča pa se spremljanje koncentracij.
ZDRAVILA PROTI PROTINU		
kolhicin	Interakcij niso preučili z nobeno od učinkovin zdravila Stribild. Sočasno dajanje z zdravilom Stribild lahko povzroči zvišanje koncentracij tega zdravila v plazmi.	Morda bo treba odmerek kolhicina zmanjšati. Bolnikom z jetrno okvaro se zdravila Stribild ne sme dajati sočasno s kolhicinom.

n/v = ne velja

NI = ni izračunano

DOAC = neposredni peroralni antikoagulant

¹ Ko so razpoložljivi podatki iz študij medsebojnega delovanja zdravil.

² Študije izvedene z elvitegravirjem, okrepljenim z ritonavirjem.

³ To so zdravila znotraj razreda, kjer je mogoče predvideti podobne interakcije.

⁴ Študija opravljena z zdravilom Stribild.

⁵ Prevladujoči presnovek sofosbuvirja, v obtoku.

⁶ Študijo so izvedli z dodatnim voksilaprevirjem 100 mg za doseganje izpostavljenosti voksilaprevirju, ki se pričakuje pri bolnikih z okužbo s HCV.

⁷ Študijo so izvedli z emtricitabinom/dizoproksiltenofoviratom + darunavirjem (800 mg) + ritonavirjem (100 mg).

⁸ Študijo so izvedli s tabletami s fiksno kombinacijo elvitegravirja/kobicistata/emtricitabina/tenofoviralfenamida.

Študije, opravljene z drugimi zdravili

Na podlagi študij medsebojnega delovanja z zdravilom, opravljenih z učinkovinami zdravila Stribild, klinično pomembnih interakcij med učinkovinami zdravila Stribild in naslednjimi zdravili bodisi niso opazili ali jih ni pričakovati: entekavir, famciklovir, famotidin, omeprazol, ribavirin in sertralin.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/uporaba kontracepcije pri moških in ženskah

Pri uporabi zdravila Stribild je treba uporabljati učinkovito kontracepcijo (glejte poglavje 4.5).

Nosečnost

Kliničnih podatkov o uporabi zdravila Stribild pri nosečnicah ni oziroma so omejeni (manj kot 300 izpostavljenih nosečnosti). Vendar pa večje število podatkov pri nosečnicah (več kot 1.000 izpostavljenih nosečnosti) ne kaže na malformacije ali fetoneonatalno toksičnost, povezane z emtricitabinom in dizoproksiltenofoviratom.

Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Dokazano je bilo, da ima zdravljenje s kobicistatom in elvitegravirjem med drugim in tretjim trimestrom nosečnosti za posledico manjšo izpostavljenost elvitegravirju (glejte poglavje 5.2). Ravni kobicistata se zmanjšajo in morda ne bodo zagotovile zadostne okrepitve. Pomembno zmanjšanje izpostavljenosti elvitegravirju lahko povzroči virološki neuspeh in povečano tveganje za prenos okužbe s HIV z matere na otroka. Zato se zdravljenje z zdravilom Stribild ne sme uvesti med

nosečnostjo; ženske, ki med zdravljenjem z zdravilom Stribild zanosijo, morajo preiti na drug režim (glejte poglavje 4.4).

Dojenje

Ni znano, ali se emtricitabin ali kobicistat izloča v materino mleko. Pokazalo se je, da se emtricitabin in tenofovir izločata v materino mleko. Študije na živalih so pokazale, da se elvitegravir, kobicistat in tenofovir izločajo v mleko. Podatki o učinku elvitegravirja, kobicistata, emtricitabina in dizoproksiltenofovirata na dojene novorojence/otroke so nezadostni. Zato se zdravilo Stribild med dojenjem ne sme uporabljati.

Da se prepreči prenos virusa HIV na dojenčka, je priporočljivo, da ženske, okužene z virusom HIV, ne dojijo.

Plodnost

Ni podatkov o učinkih zdravila Stribild na sposobnost razmnoževanja pri ljudeh. Študije na živalih ne kažejo škodljivih učinkov elvitegravirja, kobicistata, emtricitabina ali dizoproksiltenofovirata na plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Stribid nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Vendar je bolnike potrebno opozoriti, da se lahko v času zdravljenja z zdravilom Stribild pojavijo omotičnost, utrujenost in nespečnost.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejša neželena učinka, ki sta bila verjetno oziroma morda povezana z zdravilom Stribild v kliničnih študijah s predhodno nezdravljenimi odraslimi bolniki do vključno 144. tedna, sta bila navzea (16 %) in driska (12 %).

Najpogostejša neželena učinka zdravila Stribild v kliničnih študijah do vključno 48. tedna pri odraslih bolnikih z virusno supresijo sta bila navzea (3 % do 5 %) in utrujenost (6 %).

Pri bolnikih, ki so prejeli dizoproksiltenofovirat, so poročali o redkih dogodkih ledvične okvare, ledvične odpovedi in občasnih dogodkih proksimalne ledvične tubulopatije (vključno s Fanconijevim sindromom), ki včasih vodijo k anomalijam na kosteh (redko prispevajo k zlomom). Nadziranje ledvične funkcije se priporoča pri bolnikih, ki prejema zdravilo Stribild (glejte poglavje 4.4).

Prekinitve zdravljenja z zdravilom Stribild pri bolnikih s hkratno HIV in HBV okužbo je lahko povezana s hudimi akutnimi poslabšanji hepatitisa (glejte poglavje 4.4).

Povzetek neželenih učinkov v preglednici

Spodaj v preglednici 2 so po organskih sistemih in največji opazovani pogostnosti navedeni neželeni učinki zdravila Stribild iz kliničnih študij faze 3, GS-US-236-0102 in GS-US-236-0103 in neželeni učinki zdravljenja z emtricitabinom in dizoproksiltenofoviratom iz kliničnih študij in izkušenj v obdobju trženja zdravila, pri uporabi z drugimi protiretrovirusnimi zdravili. V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Pogostnost je definirana kot zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$) ali redki neželeni učinki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$).

Preglednica 2: Povzetek neželenih učinkov, povezanih z zdravilom Stribild na podlagi izkušenj iz kliničnih študij faze 3, GS-US-236-0102 in GS-US-236-0103, in neželenih učinkov zdravljenja z emtricitabinom in dizoprosiltenofoviratom iz kliničnih študij in izkušenj v obdobju trženja zdravila, pri uporabi z drugimi protiretrovirusnimi zdravili, v obliki preglednice

Pogostnost	Neželeni učinki
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema:</i>	
Pogosti:	nevtropenija ¹
Občasni:	anemija ^{1,2}
<i>Bolezni imunskega sistema:</i>	
Pogosti:	alergijska reakcija ¹
<i>Presnovne in prehranske motnje:</i>	
Zelo pogosti:	hipofosfatemija ^{1,3}
Pogosti:	hiperglikemija ¹ , hipertrigliceridemija ¹ , zmanjšan apetit
Občasni:	hipokaliemija ^{1,3}
Redki:	laktacidoza ¹
<i>Psihiatrične motnje:</i>	
Pogosti:	nespečnost, nenormalne sanje
Občasni:	samomorilne misli in poskus samomora (pri bolnikih z depresijo ali psihiatrično boleznijo v anamnezi), depresija
<i>Bolezni živčevja:</i>	
Zelo pogosti:	glavobol, omotica
<i>Bolezni prebavil:</i>	
Zelo pogosti:	driska, bruhanje, navzea
Pogosti:	zvišana amilaza vključno s povišano pankreazno amilazo ¹ , povišanje serumske lipaze ¹ , bolečine v trebuhu, dispepsija, konstipacija, abdominalna distenzija ¹ , flatulenca
Občasni:	pankreatitis ¹
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:</i>	
Pogosti:	povišanje transaminaz ¹ , hiperbilirubinemija ¹
Redki:	hepatična steatoza ¹ , hepatitis ¹
<i>Bolezni kože in podkožja:</i>	
Zelo pogosti:	izpuščaj
Pogosti:	vezikulobulozni izpuščaj ¹ , pustulozni izpuščaj ¹ , makulopapulozni izpuščaj ¹ , pruritus ¹ , urtikarija ¹ , sprememba obarvanosti kože (povečana pigmentacija) ^{1,2}
Občasni:	angioedem ¹
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:</i>	
Zelo pogosti:	povišana kreatin kinaza ¹
	Pogosti: zmanjšanje mineralne gostote kosti
Občasni:	rabdomioliza ^{1,3} , mišična oslabeledost ^{1,3}
Redki:	osteomalacija (ki se kaže kot bolečine v kosteh in redko prispeva k zlomom) ^{1,3,5} , miopatija ^{1,3}
<i>Bolezni sečil:</i>	
Pogosti:	zvišanje kreatinina v krvi ⁴
Občasni:	ledvična odpoved ⁴ , proksimalna ledvična tubulopatija, vključno s pridobljenim Fanconijevim sindromom ⁴ , proteinurija
Redki:	akutna tubularna nekroza ¹ , nefritis, (vključno z akutnim intersticijskim nefritisom) ^{1,5} , nefrogeni insipidusni diabetes ¹
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:</i>	
Zelo pogosti:	astenija ¹
Pogosti:	bolečina ¹ , utrujenost

¹ Tega neželenega učinka niso opazili v kliničnih študijah faze 3 za zdravilo Stribild, temveč je bil opredeljen v kliničnih študijah ali izkušnjah v obdobju trženja za emtricitabin ali dizoprosiltenofovirat pri uporabi z drugimi protiretrovirusnimi zdravili.

² Anemija je bila pogosta in sprememba obarvanosti kože (povečana pigmentacija) zelo pogosta pri pediatričnih bolnikih ob jemanju emtricitabina.

³ Ta neželeni učinek se lahko pojavi kot posledica proksimalne ledvične tubulopatije. Ne obravnava se kot občasno povezan z dizoprosiltenofoviratom v odsotnosti tega stanja.

⁴ Za več podrobnosti glejte poglavje 4.8 Opis izbranih neželenih učinkov.

⁵ Ta neželeni učinek je bil opredeljen v okviru nadzora za emtricitabin ali dizoprosiltenofovirat v obdobju trženja zdravila, vendar ga v randomiziranih kontroliranih kliničnih študijah pri odraslih ali v kliničnih študijah emtricitabina pri otrocih s HIV ali v randomiziranih kontroliranih kliničnih študijah dizoprosiltenofovira ali v podaljšanem programu

dostopanja do dizoproksiltenofovirata niso opazili. Kategorija pogostnosti je bila ocenjena s statističnim izračunom na podlagi skupnega števila bolnikov, izpostavljenih emtricitabinu v randomiziranih kontroliranih kliničnih študijah (n = 1 563) ali dizoproksiltenofoviratu v randomiziranih kontroliranih kliničnih študijah in podaljšanem programu dostopanja (n = 7 319).

Opis izbranih neželenih učinkov

Ledvična okvara

Proksimalna ledvična tubulopatija je po prekinitvi dizoproksiltenofovirata običajno izzvenela ali se je izboljšala. Vendar pa pri nekaterih bolnikih upad očistka kreatinina ni povsem izzvenel, kljub prekinitvi dizoproksiltenofovirata. Pri bolnikih s tveganjem ledvične okvare (kot so bolniki z dejavniki tveganja za ledvice ob izhodišču, napredovalo boleznijo HIV ali bolniki, ki sočasno prejemajo nefrotoksična zdravila) je tveganje za nepopolno okrevanje ledvične funkcije kljub prekinitvi uporabe dizoproksiltenofovirata večje (glejte poglavje 4.4).

V kliničnih študijah z zdravilom Stribild, ki so trajale 144 tednov, je 13 (1,9 %) oseb v skupini z zdravilom Stribild (n = 701) in 8 (2,3 %) osebi v skupini z ATV/r+FTC/dizoproksiltenofoviratom (n = 355) prenehalo sodelovati v študiji zdravila zaradi neželenega učinka na ledvice. Med temi prekinitvami je do 7 v skupini z zdravilom Stribild in 1 v skupini z ATV/r+FTC/dizoproksiltenofoviratom prišlo v prvih 48 tednih. Vrste neželenih učinkov na ledvice, opaženih pri zdravilu Stribild, so bile v skladu s predhodnimi izkušnjami z dizoproksiltenofoviratom. 4 (0,6 %) osebe, ki so prejemale zdravilo Stribild, so imele laboratorijske izsledke, skladne s proksimalno tubulopatijo, kar je povzročilo prekinitev zdravljenja z zdravilom Stribild v prvih 48 tednih. Od 48. do 144. tedna niso poročali o dodatnih primerih disfunkcije zaradi proksimalne ledvične tubulopatije. 2 od 4 oseb sta imeli na začetku ledvično okvaro (tj. ocenjeni očistek kreatinina manj kot 70 ml/min). Laboratorijski izsledki pri teh 4 osebah z znaki proksimalne tubulopatije so se po prekinitvi uporabe zdravila Stribild popravili brez kliničnih posledic, vendar pa niso pri vseh osebah povsem izzveneli. Tri osebe (0,8 %), ki so prejemale ATV/r+FTC/dizoproksiltenofovirat, so imele laboratorijske izsledke, skladne z disfunkcijo zaradi proksimalne ledvične tubulopatije, kar je povzročilo prekinitev uporabe ATV/r+FTC/dizoproksiltenofovirata po 96 tednih (glejte poglavje 4.4).

Pokazalo se je, da učinkovina kobicistat v zdravilu Stribild zmanjšuje ocenjeni očistek kreatinina zaradi zaviranja tubularne sekrecije kreatinina, kar pa ne vpliva na ledvično glomerularno funkcijo. V študijah GS-US-236-0102 in GS-US-236-0103 se je znižanje ocenjenega očistka kreatinina pojavilo zgodaj v poteku zdravljenja z zdravilom Stribild, nato pa se je stabiliziralo. Povprečna sprememba ocenjene stopnje glomerularne filtracije (eGFR - *estimated glomerular filtration rate*) po metodi Cockcroft-Gault je bila po 144 tednih zdravljenja $-14,0 \pm 16,6$ ml/min za zdravilo Stribild, $-1,9 \pm 17,9$ ml/min za EFV/FTC/dizoproksiltenofovirat in $-9,8 \pm 19,4$ ml/min za ATV/r+FTC/dizoproksiltenofovirat.

Laktacidoza

Z dizoproksiltenofoviratom samim ali v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili so poročali o primerih laktacidoze. Tveganje za pojav hude laktacidoze med zdravljenjem z dizoproksiltenofoviratom, vključno s smrtnimi izidi, je povečano pri bolnikih z dejavniki tveganja, kot so bolniki z dekompenzirano boleznijo jeter ali bolniki, ki se sočasno zdravijo z zdravili, za katera je znano, da inducirajo laktacidozo.

Presnovni parametri

Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi (glejte poglavje 4.4).

Sindrom imunske reaktivacije

Pri s HIV okuženih bolnikih s hudo imunsko pomanjkljivostjo lahko ob uvedbi CART nastane vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične okužbe. Poročali so tudi o pojavu avtoimunskih bolezni (kot sta Gravesova bolezen in avtoimunske hepatitis), vendar pa je poročani čas do pojava različen in se ti dogodki lahko pojavijo več mesecev po uvedbi zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Osteonekroza

Opisani so bili primeri osteonekroze, še zlasti pri bolnikih s splošno znanimi dejavniki tveganja, napredovalo boleznijo HIV ali dolgotrajno izpostavljenostjo CART. Pogostnost tega ni znana (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Študije z zdravilom Stribild

Varnost zdravila Stribild pri 50 predhodno nezdravljenih pediatričnih bolnikih, okuženih s HIV-1, starih od 12 do < 18 let, so ocenili v 48 tednih v odprti klinični študiji (GS-US-236-0112, glejte poglavje 5.1). V tej študiji je bil varnostni profil zdravila Stribild podoben kot pri odraslih (glejte poglavje 4.8, *Povzetek neželenih učinkov v preglednici*). Med 50 pediatričnimi bolniki, ki so dobivali zdravilo Stribild, se je povprečna vrednost MKG od izhodišča do 48. tedna povečala za +0,68 % za ledveno hrbtenico in za +0,77 % za celo telo brez glave. Povprečna sprememba Z-vrednosti MKG od izhodišča (prilagojena za višino in starost) je bila -0,09 za ledveno hrbtenico in -0,12 za celo telo brez glave v 48. tednu.

Študije z emtricitabinom

Ocena neželenih učinkov, povezanih z emtricitabinom, temelji na izkušnjah iz treh pediatričnih študij (n = 169) s predhodno nezdravljenimi (n = 123) in predhodno zdravljenimi (n = 46) pediatričnimi bolniki, okuženimi s HIV, starimi od 4 mesece do 18 let, ki so se zdravili z emtricitabinom v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili. Poleg neželenih učinkov, o katerih so poročali pri odraslih, sta se anemija (9,5 %) in sprememba obarvanosti kože (31,8 %) pogosteje pojavljala v kliničnih preskušanjih pri pediatričnih bolnikih kot pri odraslih (glejte poglavje 4.8, *Povzetek neželenih učinkov v preglednici*).

Študije z dizoproksiltenofoviratom

Ocena neželenih učinkov, povezanih z dizoproksiltenofoviratom, temelji na dveh randomiziranih preskušanjih (študiji GS-US-104-0321 in GS-US-104-0352) pri 184 pediatričnih bolnikih, okuženih s HIV-1 (starih od 2 do < 18 let), ki so 48 tednov prejeli dizoproksiltenofovirat (n = 93) ali placebo/aktivno primerjavo (n = 91) v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili (glejte poglavje 5.1). Neželeni učinki, ki so jih opazili pri pediatričnih bolnikih, zdravljenih z dizoproksiltenofoviratom, so bili skladni s tistimi, ki so jih opazili v kliničnih študijah dizoproksiltenofovira pri odraslih (glejte poglavje 4.8 *Povzetek neželenih učinkov v preglednici* in poglavje 5.1).

Pri pediatričnih bolnikih so poročali o zmanjšanju MKG. Pri mladostnikih, okuženih s HIV-1 (starih od 12 do < 18 let), so opazili manjše Z-vrednosti MKG pri osebah, ki so prejele dizoproksiltenofovirat, kot pri osebah, ki so prejele placebo. Pri otrocih, okuženih s HIV-1 (starih od 2 do 15 let), so opazili manjše Z-vrednosti MKG pri osebah, ki so prešle na zdravljenje z dizoproksiltenofoviratom, kot pri osebah, ki so ostale na režimu zdravljenja, ki je vključeval stavudin ali zidovudin (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

V študiji GS-US-104-0352 je bilo 89 pediatričnih bolnikov z mediano starostjo 7 let (razpon od 2 do 15 let) izpostavljenih dizoproksiltenofovratu za mediano obdobje 331 tednov. Osem od 89 bolnikov (9,0 %) je zdravljenje s študijskim zdravilom prekinilo zaradi ledvičnih neželenih učinkov. Pri petih osebah (5,6 %) so bili laboratorijski izsledki klinično skladni s proksimalno ledvično tubulopatijo; 4 med njimi so zdravljenje z dizoproksiltenofoviratom prekinili. Sedem bolnikov je imelo ocenjene vrednosti hitrosti glomerularne filtracije (GFR - *glomerular filtration rate*) med 70 in 90 ml/min/1,73 m². Med njimi se je pri 3 bolnikih med zdravljenjem pojavilo klinično pomembno zmanjšanje ocenjene vrednosti GFR, ki se je po ukinitvi dizoproksiltenofovira izboljšala.

Za otroke stare do 12 let so podatki o varnosti nezadostni. Uporaba zdravila Stribild pri tej populaciji ni priporočljiva (glejte poglavje 4.2).

Druga(e) posebna(e) populacija(e)

Bolniki z ledvično okvaro

Ker lahko dizoproksiltenofovirat povzroči ledvično toksičnost, se priporoča skrbno nadziranje ledvične funkcije pri vseh odraslih bolnikih z ledvično okvaro, ki se zdravijo z zdravilom Stribild (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.2). Uporaba zdravila Stribild se ne priporoča pri pediatričnih bolnikih z ledvično okvaro (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Poslabšanje hepatitisa po prekinitvi zdravljenja

Pri bolnikih, okuženih z virusom HIV, ki imajo hkratno okužbo z virusom HBV, so se po prekinitvi zdravljenja pokazali klinični in laboratorijski znaki hepatitisa (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru prevelikega odmerka je potrebno pri bolniku nadzorovati znake toksičnosti (glejte poglavje 4.8) in mu nuditi standardno podporno zdravljenje.

Specifičnega antidota za preveliko odmerjanje zdravila Stribild ni. Ker se elvitegravir in kobicistat močno vežeta na plazemske proteine, ni verjetno, da bi hemodializa ali peritonealna dializa elvitegravir in kobicistat odstranila v pomembni meri. Do 30 % odmerka emtricitabina in približno 10 % odmerka tenofovirja se lahko odstrani s hemodializo. Ni znano, ali se lahko emtricitabin oziroma tenofovir odstranita s peritonealno dializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Sistemski virostatiki; zdravila za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij (HIV), kombinacije. Oznaka ATC: J05AR09

Mehanizem delovanja in farmakodinamični učinki

Elvitegravir je zaviralec prenosa zapisa integraze HIV-1 (*Integrase Strand Transfer Inhibitor*, INSTI). Integraza je kodiran encim HIV-1, potreben za razmnoževanje virusa. Zaviranje integraze preprečuje integracijo DNA virusa HIV-1 v genomsko DNA gostitelja in prepreči nastanek provirusa HIV-1 ter širjenje virusne okužbe.

Kobicistat je selektivni zaviralec encimskega mehanizma citokroma P45, poddružine CYP3A. Zaviranje presnove preko CYP3A s kobicistatom okrepi sistemsko izpostavljenost substratov CYP3A, kot je elvitegravir, kjer je biološka razpoložljivost omejena in razpolovna doba skrajšana zaradi presnove, odvisne od CYP3A.

Emtricitabin je nukleozidni analog citidina. Dizoproksiltenofovirat se *in vivo* pretvori v tenofovir, nukleozidni monofosfatni (nukleotidni) analog adenozin monofosfata. Tako emtricitabin kot tenofovir imata aktivnost, ki je specifična za virus humane imunske pomanjkljivosti (HIV-1 in HIV-2) in virus hepatitisa B.

Celični encimi fosforilirajo emtricitabin v emtricitabin trifosfat in tenofovir v tenofovir difosfat. *In vitro* študije so pokazale, da se lahko tako emtricitabin kot tenofovir popolnoma fosforilirata v

celicah, ko se uporabita v kombinaciji. Emtricitabin trifosfat in tenofovir difosfat kompetitivno inhibirata HIV-1 reverzno transkriptazo, kar rezultira v prekinitvi verige DNA.

Emtricitabin trifosfat in tenofovir difosfat sta šibka zaviralca sesalske DNA-polimeraze in toksičnost za mitohondrije pri *in vitro* ali *in vivo* pogojih ni bila dokazana.

Protivirusna aktivnost *in vitro*

Kombinacija dveh zdravil in trojna kombinacija elvitegravirja, emtricitabina in tenofovirja je pokazala sinergijsko aktivnost v celični kulturi. Pri testiranju v prisotnosti kobicistata se je protivirusna sinergija za elvitegravir, emtricitabin in tenofovir ohranila. Antagonizma niso opazili za nobeno od teh kombinacij.

Protivirusna aktivnost elvitegravirja v primerjavi z laboratorijskimi in kliničnimi izolati HIV-1 je bila ocenjena v limfoblastoidnih celicah, monocitnih/makrofagnih celicah in limfocitih v periferni krvi, pri čemer so bile vrednosti 50-odstotno učinkovite koncentracije (EC_{50}) v razponu od 0,02 do 1,7 nM. Elvitegravir je pokazal protivirusno aktivnost v celični kulturi proti podtipom A, B, C, D, E, F, G in O virusa HIV-1 (vrednosti EC_{50} so bile v razponu od 0,1 do 1,3 nM) in aktivnost proti HIV-2 (vrednost EC_{50} je bila 0,53 nM).

Kobicistat nima zaznavne aktivnosti proti HIV in na protivirusne učinke elvitegravirja, emtricitabina ali tenofovirja ne deluje antagonistično niti jih okrepi.

Protivirusna aktivnost emtricitabina v primerjavi z laboratorijskimi in kliničnimi izolati HIV-1 je bila ocenjena v limfoblastoidnih celičnih linijah, celični liniji MAGI-CCR5 in v mononuklearnih celicah v periferni krvi. Vrednosti EC_{50} za emtricitabin so bile v razponu od 0,0013 do 0,64 μ M. Emtricitabin je pokazal protivirusno aktivnost v celični kulturi proti podtipom A, B, C, D, E, F, in G virusa HIV-1 (vrednosti EC_{50} so bile v razponu od 0,007 do 0,075 μ M) in aktivnost, specifično za sev, proti virusu HIV-2 (vrednosti EC_{50} so bile v razponu od 0,007 do 1,5 μ M).

Protivirusna aktivnost tenofovirja proti laboratorijskim in kliničnim izolatom virusa HIV-1 je bila ocenjena v limfoblastoidnih celičnih linijah, primarnih monocitnih/makrofagnih celicah in limfocitih v periferni krvi. Vrednosti EC_{50} za tenofovir so bile v razponu od 0,04 do 8,5 μ M. Tenofovir je pokazal protivirusno aktivnost v celični kulturi proti podtipom A, B, C, D, E, F, G, in O virusa HIV-1 (vrednosti EC_{50} so bile v razponu od 0,5 do 2,2 μ M) in aktivnost, specifično za sev, proti virusu HIV-2 (vrednosti EC_{50} so bile v razponu od 1,6 do 5,5 μ M).

Rezistenca

V celični kulturi

Rezistenca na emtricitabin ali tenofovir je bila opažena *in vitro* in pri HIV-1 nekaterih bolnikov zaradi razvoja substitucije M184V ali M184I reverzne transkriptaze, povezane z rezistenco na emtricitabin, ali substitucije K65R reverzne transkriptaze, povezane z rezistenco na tenofovir. Poleg tega je klinično izbrana substitucija K70E reverzne transkriptaze HIV-1 z dizoproksiltenofoviratom povzročila zmanjšano občutljivost na abakavir, emtricitabin, tenofovir in lamivudin.

Virusi, odporni na emtricitabin, s substitucijo M184V/I so bili navzkrižno rezistentni na lamivudin, a so ohranili občutljivost za didanozin, stavudin, tenofovir in zidovudin. Substitucijo K65R lahko izberemo tudi z abakavirjem, stavudinom ali didanozinom, kar povzroči zmanjšano občutljivost na ta zdravila ter na lamivudin, emtricitabin in tenofovir. Uporabi dizoproksiltenofovirata se je potrebno izogniti pri bolnikih s HIV-1, nosilci substitucije K65R.

Pri bolnikih, pri katerih je HIV-1 izražal tri ali več mutacij, povezanih z analogom timidina (TAM - thymidine-analogue associated mutations), ki so vsebovale ali M41L ali L210W mutacijo reverzne transkriptaze, se je kazala zmanjšana občutljivost za zdravljenje z dizoproksiltenofoviratom.

V celični kulturi so bili izbrani izolati HIV-1 z zmanjšano občutljivostjo na elvitegravir. Zmanjšana občutljivost na elvitegravir je bila najbolj pogosto povezana s substitucijami integraze T66I, E92Q in Q148R. Dodatne substitucije integraze, ki so jih opazili v izboru celične kulture, so vključevale H51Y, F121Y, S147G, S153Y, E157Q in R263K. HIV-1 z raltegravirjem izbranimi substitucijami T66A/K, Q148H/K in N155H je pokazal navzkrižno rezistenco na elvitegravir. Primarne mutacije za raltegravir/elvitegravir kot enkratne mutacije ne vplivajo na dovzetnost za dolutegravir *in vitro*, dodatna prisotnost sekundarnih mutacij (razen Q148) pa prav tako ni povzročila pomembnih sprememb stopenj v poskusih s točkovnimi mutanti.

Zaradi pomanjkanja protivirusne aktivnosti pri HIV-1 *in vitro* ni mogoče dokazati razvoja rezistence na kobicistat.

Znatno navzkrižno rezistenco so opazili med večino izolatov HIV-1, rezistentnih na elvitegravir, in raltegravirjem ter med izolati, rezistentnimi na emtricitabin, in lamivudinom. Bolniki, neuspešno zdravljeni z zdravilom Stribild, in ki so imeli HIV-1 s pojavom rezistenčnih substitucij proti zdravilu Stribild, so bili nosilci virusa, ki je ostal občutljiv na vse PI, NNRTI in večino drugih NRTI.

Pri predhodno nezdravljenih bolnikih

V združenih analizah pri bolnikih, predhodno nezdravljenih s protiretrovirusnimi zdravili, ki so 144 tednov prejeli zdravilo Stribild v študijah faze 3, GS-US-236-0102 in GS-US-236-0103, so genotipizacijo opravili na izolatih HIV-1 v plazmi pri vseh bolnikih s potrjenim virološkim neuspehom ali ki so imeli HIV-1 RNA > 400 kopij/ml ob virološkem neuspehu, v 48. tednu, v 96. tednu, v 144. tednu ali ob zgodnji prekinitvi jemanja študijskega zdravila. V 144. tednu so razvoj ene ali več primarnih substitucij, povezanih z rezistenco na elvitegravir, emtricitabin ali tenofovir, opazili pri 18 od 42 bolnikov, pri katerih je bilo mogoče oceniti genotipizirane podatke parnih izolatov ob začetku in izolatov neuspešnega zdravljenja z zdravilom Stribild (2,6 %, 18/701 bolnikov). Od 18 bolnikov z razvojem rezistence na virus se jih je 13 pojavilo v prvih 48 tednih, 3 so se pojavile od 48. tedna do 96. tedna in 2 sta se pojavili od 96. tedna do 144. tedna zdravljenja. Substitucije, ki so se pojavile, so bile M184V/I (n = 17) in K65R (n = 5) reverzne transkriptaze in E92Q (n = 9), N155H (n = 5), Q148R (n = 3), T66I (n = 2) in T97A (n = 1) integraze. Druge substitucije integraze, ki so se pojavile poleg primarne rezistenčne substitucije INSTI, so bile po en primer H51Y, L68V, G140C, S153A, E157Q in G163R. Pri večini bolnikov, pri katerih so se razvile rezistenčne substitucije na elvitegravir, so se razvile rezistenčne substitucije na emtricitabin in elvitegravir. V fenotipskih analizah izolatov bolnikov populacije za analizo rezistence je imelo 13 bolnikov (31 %) izolate HIV-1 z zmanjšano občutljivostjo na elvitegravir, 17 bolnikov (40 %) je imelo izolate HIV-1 z zmanjšano občutljivost na emtricitabin in 2 bolnika (5 %) sta imela izolate HIV-1 z zmanjšano občutljivost na tenofovir.

V študiji GS-US-236-0103 je imelo 27 bolnikov, zdravljenih z zdravilom Stribild, HIV-1 s substitucijo K103N, povezano z NNRTI, v reverzni transkriptazi ob na začetku in virološki uspeh (82 % v 144. tednu), podoben splošni populaciji (78 %), brez pojava rezistence na elvitegravir, emtricitabin ali tenofovir v njihovi HIV-1.

Pri bolnikih z virusno supresijo

V kliničnih študijah pri bolnikih z virusno supresijo, ki so prešli z režima, ki je vseboval zaviralca proteaze, okrepljenega z ritonaviro (PI+RTV) (študija GS-US-236-0115), NNRTI (študija GS-US-236-0121) ali raltegravir (RAL) (študija GS-US-236-0123), niso ugotovili pojava rezistence na zdravilo Stribild.

Dvajset bolnikov iz teh študij, ki so prešli na zdravilo Stribild, je imelo v svojem preteklem genotipu substitucijo K103N, povezano z NNRTI, pred začetkom uvodne protiretrovirusne terapije. Osemnajst od teh 20 bolnikov je ohranilo virusno supresijo do vključno konca 48. tedna. Zaradi kršitve protokola sta bila dva bolnika s preteklo substitucijo K103N predčasno izključena s HIV-1 RNA < 50 kopij/ml.

Klinične izkušnje

Učinkovitost zdravila Stribild pri predhodno nezdravljenih odraslih bolnikih, okuženih s HIV-1, temelji na analizah podatkov v 144. tednu iz 2 randomiziranih, dvojno slepih študij faze 3, kontroliranih z učinkovino, GS-US-236-0102 in GS-US-236-0103 (n = 1.408). Učinkovitost zdravila Stribild pri odraslih bolnikih z virusno supresijo, okuženih s HIV-1, temelji na analizah podatkov za 48 tednov iz dveh randomiziranih, odprtih študij (študiji GS-US-236-0115 in GS-US-236-0121) in odprte študije z eno skupino (študija GS-US-236-0123) (n = 910; 628 jih je prejelo zdravilo Stribild).

Predhodno nezdravljeni odrasli bolniki, okuženi s HIV-1

V študiji GS-US-236-0102 so odrasli bolniki, okuženi z virusom HIV-1, ki se predhodno niso zdravili s protiretrovirusnimi zdravili, prejeli zdravilo Stribild enkrat dnevno s fiksno kombinacijo odmerkov EFV/FTC/dizoproksiltenofovirata. V študiji GS-US-236-0103 so odrasli bolniki, okuženi z virusom HIV-1, ki se predhodno niso zdravili s protiretrovirusnimi zdravili, prejeli zdravilo Stribild ali atazanavir, okrepljen z ritonavirjem (ATV/r) in fiksno kombinacijo odmerkov emtricitabina (FTC)/dizoproksiltenofovirata. Za obe študiji so v 48. tednu stopnjo virološkega odziva ocenili v obeh skupinah zdravljenja. Virološki odziv je bil opredeljen kot dosežena nezaznavna virusna obremenitev (< 50 HIV-1 RNA kopij/ml, analiza posnetka stanja).

Značilnosti ob začetku in izidi zdravljenja za obe študiji, GS-US-236-0102 in GS-US-236-0103, so predstavljeni v preglednicah 3 oz. 4.

Preglednica 3: Demografske in začetne značilnosti odraslih oseb, okuženih z virusom HIV-1, ki se predhodno še niso zdravili s protiretrovirusnimi zdravili, v študijah GS-US-236-0102 in GS-US-236-0103

	Študija GS-US-236-0102		Študija GS-US-236-0103	
	Zdravilo Stribild n = 348	EFV/FTC/ dizoproksiltenofovirat n = 352	Zdravilo Stribild n = 353	ATV/r + FTC/ dizoproksiltenofovirat n = 355
Demografske značilnosti				
Povprečna starost, leta (razpon)	38,0 (18-67)		38,0 (19-72)	
Spol				
Moški	89 %		90 %	
Ženski	11 %		10 %	
Etničnost				
Belci	63 %		74 %	
Črnci/afriški Američani	28 %		17 %	
Azijci	2 %		5 %	
Drugo	7 %		4 %	
Začetne značilnosti bolezni ^a				
Povprečna začetna vrednost HIV-1 RNA (razpon) log ₁₀ kopij/ml v plazmi	4,8 (2,6-6,5)		4,8 (1,7-6,6)	
Odstotek oseb z virusno obremenitvijo > 100.000 kopij/ml	33		40	
Povprečna začetna vrednost CD4+ število celic (razpon), x 10 ⁶ celic/l ob začetku	386 (3-1.348)		370 (5-1.132)	
Odstotek oseb s CD4+ številom celic < 200 celic/mm ³	13		13	

a Bolniki so bili v obeh študijah stratificirani po RNA ob začetku za HIV-1 RNA.

Preglednica 4: Virološki izid randomiziranega zdravljenja za študiji GS-US-236-0102 in GS-US-236-0103 v 48. tednu (analiza posnetka stanja)^a in v 144. tednu^b

	48. teden				144. teden			
	Študija GS-US-236-0102		Študija GS-US-236-0103		Študija GS-US-236-0102		Študija GS-US-236-0103	
	Stribild n = 348	EFV/ FTC/ dizoproks iltenofovi rat n = 352	Stribild n = 353	ATV/r + FTC/ dizoproks iltenofo virat n = 355	Stribild n = 348	EFV/ FTC/ dizoproks iltenofovi rat n = 352	Stribild n = 353	ATV/r + FTC/ dizoproks iltenofo virat n = 355
Virološki uspeh HIV-1 RNA < 50 kopij/ml	88 %	84 %	90 %	87 %	80 %	75 %	78 %	75 %
Razlika zdravljenja	3,6 % (95-odstotni IZ = -1,6 %, 8,8 %)		3,0 % (95-odstotni IZ = -1,9 %, 7,8 %)		4,9 % (95-odstotni IZ = -1,3 %, 11,1 %)		3,1 % (95-odstotni IZ = -3,2 %, 9,4 %)	
Virološki neuspeh^c	7 %	7 %	5 %	5 %	7 %	10 %	8 %	7 %
V oknu 48. tedna ali 144. tedna ni viroloških podatkov								
Prekinitev uporabe študijskega zdravila zaradi neželenega učinka ali smrti ^d	3 %	5 %	3 %	5 %	6 %	8 %	6 %	8 %
Prekinitev uporabe študijskega zdravila zaradi drugih razlogov in nazadnje razpoložljivi HIV-1 RNA < 50 kopij/ml ^e	2 %	3 %	2 %	3 %	5 %	7 %	8 %	9 %
V oknu podatki manjkajo, a uporablja študijsko zdravilo	0 %	0 %	0 %	0 %	1 %	0 %	1 %	1 %

a Okno v 48. tednu je med 309 in 378 dnevom (vključno z njima).

b Okno v 144. tednu je med 967 in 1.050 dnevom (vključno z njima).

c Vključuje osebe, ki so imele v oknu 48. ali 144. tedna ≥ 50 kopij/ml, osebe, ki so predčasno prekinile sodelovanje zaradi pomanjkanja ali izgube učinka, osebe, ki so sodelovanje prekinile zaradi drugih razlogov, kot so neželeni učinki, smrt ali pomanjkanje oz. izguba učinka in so imele v času prekinitev virološko vrednost ≥ 50 kopij/ml.

d Vključuje bolnike, ki so prenehali sodelovati zaradi neželenih učinkov ali smrti, kadar koli od 1. dne do konca časovnega okna, če zaradi tega v določenem oknu ni bilo viroloških podatkov o zdravljenju.

e Vključuje osebe, ki so sodelovanje prekinile zaradi drugih razlogov, kot so neželeni učinki, smrt ali pomanjkanje ali izguba učinka, npr. umik soglasja, izgubljeni za spremljanje itd.

Zdravilo Stribild je izpolnilo kriterije enakovrednosti pri doseganju HIV-1 RNA < 50 kopij/ml v primerjavi s kombinacijo efavirenza/emtricitabina/dizoproksiltenofovirata in v primerjavi s kombinacijo atazanavirja/ritonavirja + emtricitabina/dizoproksiltenofovirata.

V študiji GS-US-236-0102 je bilo povprečno povečanje od začetne vrednosti za CD4+ število celic v 48. tednu 239 celic/mm³ za bolnike, zdravljen z zdravilom Stribild, in 206 celic/mm³ za bolnike, zdravljen z EFV/FTC/dizoproksiltenofoviratom. V 144. tednu je bilo povprečno povečanje od začetne vrednosti za CD4+ število celic 321 celic/mm³ za bolnike, zdravljen z zdravilom Stribild, in

300 celic/mm³ za bolnike, zdravljene z EFV/FTC/dizoproksiltenofoviratom. V študiji GS-US-236-0103 je bilo povprečno povečanje od začetne vrednosti za CD4+ število celic v 48. tednu 207 celic/mm³ za bolnike, zdravljene z zdravilom Stribild, in 211 celic/mm³ za bolnike, zdravljene z ATV/r+FTC/dizoproksiltenofoviratom. V 144. tednu je bilo povprečno povečanje od začetne vrednosti za CD4+ število celic 280 celic/mm³ za bolnike, zdravljene z zdravilom Stribild, in 293 celic/mm³ za bolnike, zdravljene z ATV/r+FTC/dizoproksiltenofoviratom.

Bolniki z virusno supresijo, okuženi s HIV-1

V študiji GS-US-236-0115 in študiji GS-US-236-0121 so bolniki morali prejemati bodisi prvi ali drugi protiretrovirusni režim brez anamneze virološkega neuspeha, biti brez trenutne ali pretekle rezistence na protiretrovirusne komponente zdravila Stribild in imeti supresijo s PI+RTV ali NNRTI v kombinaciji s FTC/dizoproksiltenofoviratom (HIV-1 RNA < 50 kopij/ml) vsaj šest mesecev pred presejanjem. Bolniki so bili randomizirani v razmerju 2:1 na bodisi prehod na zdravilo Stribild ali nadaljevanje svojega izhodišnega protiretrovirusnega režima (SBR - *baseline antiretroviral regimen*) za 48 tednov. V študiji GS-US-236-0115 so bile stopnje virološkega uspeha: zdravilo Stribild 93,8 % (272 od 290 bolnikov); SBR 87,1 % (121 od 139 bolnikov). Povprečno povečanje od začetne vrednosti za CD4+ število celic v 48. tednu je bilo 40 celic/mm³ za bolnike, zdravljene z zdravilom Stribild in 32 celic/mm³ za bolnike, zdravljene z PI+RTV+FTC/dizoproksiltenofoviratom. V študiji GS-US-236-0121 so bile stopnje virološkega uspeha: zdravilo Stribild 93,4 % (271 od 290 bolnikov) in SBR 88,1 % (126 od 143 bolnikov). Povprečno povečanje od začetne vrednosti za CD4+ število celic v 48. tednu je bilo 56 celic/mm³ za bolnike, zdravljene z zdravilom Stribild in 58 celic/mm³ za bolnike, zdravljene z NNRTI+FTC/dizoproksiltenofoviratom.

V študiji GS-US-236-0123 so bolniki pred tem lahko vsaj zadnjih šest mesecev prejemali samo RAL v kombinaciji s FTC/dizoproksiltenofoviratom kot svoj prvi protiretrovirusni režim. Bolniki so morali biti stabilno supresirani vsaj zadnjih šest mesecev pred vstopom v študijo, niso smeli imeti trenutne ali pretekle rezistence na protiretrovirusne komponente zdravila Stribild in so morali imeti HIV-1 RNA < 50 kopij/ml ob presejanju. Vseh 48 bolnikov, ki so prejeli vsaj en odmerek zdravila Stribild, je ostalo supresiranih (HIV-1 RNA < 50 kopij/ml) do vključno konca 48. tedna. Povprečno povečanje od začetne vrednosti za CD4+ število celic v 48. tednu je bilo 23 celic/mm³.

Pediatrična populacija

Študije z zdravilom Stribild

Učinkovitost in varnost zdravila Stribild pri predhodno nezdravljenih pediatričnih bolnikih, starih od 12 do manj kot 18 let, z okužbo HIV-1, temelji na analizi podatkov za 48 tednov iz odprte študije GS-US-236-0112 z eno skupino (N = 50). Povprečna starost je bila 15 let (razpon 12–17), 70 % je bilo moških, 68 % je bilo črncev, 28 % Azijcev. Ob izhodišču je bila povprečna RNA HIV-1 v plazmi 4,60 log₁₀ kopij/ml, povprečno število celic CD4+ je bilo 399 celic/mm³ (razpon 133–734) in povprečna vrednost CD4+% 20,9 % (razpon 4,5%–41,1 %). Dvajset odstotkov je imelo ob izhodišču v plazmi RNA HIV-1 > 100.000 kopij/ml.

44 od 50 (88 %) mladostnikov, zdravljenih z zdravilom Stribild, je v 48. tednu doseglo RNA HIV-1 < 50 kopij/ml in 4 so dosegli RNA HIV-1 ≥ 50 kopij/ml; 1 bolnik je prekinil zdravljenje s študijskim zdravilom in za enega ni viroloških podatkov v 48. tednu. Povprečno zmanjšanje RNA HIV-1 je bilo –3,16 log₁₀ kopij/ml in povprečno povečanje števila celic CD4+ je bilo 229 celic/mm³. Pojava rezistence na zdravilo Stribild do konca 48. tedna niso opazili.

Študije z emtricitabinom

Pri dojenčkih in otrocih, starejših od 4 mesece, je večina bolnikov, ki je jemala emtricitabin, dosegla ali ohranila popolno supresijo plazemske RNA HIV-1 do konca 48. tedna (89 % je doseglo ≤ 400 kopij/ml in 77 % je doseglo ≤ 50 kopij/ml).

Študije z dizoproksiltenofoviratom

V študiji GS-US-104-0321 se je 87 predhodno zdravljenih bolnikov, okuženih s HIV-1, starih od 12 do < 18 let, 48 tednov zdravilo z dizoproksiltenofoviratom (n = 45) ali placebom (n = 42) v kombinaciji z optimiranim osnovnim režimom (OBR - *optimised background regimen*). Zaradi

omejitev študije korist dizoproksiltenofovirata glede na placebo ni bila dokazana na podlagi plazemskih ravni RNA HIV-1 v 24. tednu.

Pri bolnikih, ki so dobivali dizoproksiltenofovirat ali placebo, je bila ob izhodišču povprečna Z-vrednost MKG ledvene hrbtenice -1,004 oz. -0,809 in povprečna Z-vrednost MKG za celo telo -0,866 oz. -0,584. Povprečni spremembi v 48. tednu (konec dvojno slepe faze) sta bili -0,215 oz. -0,165 za Z-vrednost MKG ledvene hrbtenice in -0,254 oz. -0,179 za Z-vrednost MKG za celo telo za skupino z dizoproksiltenofoviratom oziroma skupino s placebom. Povprečna stopnja povečanja MKG je bila manjša v skupini z dizoproksiltenofoviratom v primerjavi s skupino s placebom. V 48. tednu so imeli šest mladostnikov v skupini z dizoproksiltenofoviratom in en mladostnik v skupini s placebom pomembno zmanjšanje MKG ledvene hrbtenice (opredeljeno kot zmanjšanje > 4 %). Med 28 bolniki, ki so se 96 tednov zdravili z dizoproksiltenofoviratom, se je Z-vrednost MKG zmanjšala za -0,341 za ledveno hrbtenico in -0,458 za celo telo.

V študiji GS-US-104-0352 so 97 predhodno že zdravljenih bolnikov, starih od 2 do < 12 let s stabilno, virološko supresijo z režimom, ki je vseboval stavudin ali zidovudin, randomizirali v skupino, v kateri so stavudin ali zidovudin nadomestili z dizoproksiltenofoviratom (n = 48) ali nadaljevali s prvotnim režimom (n = 49) 48 tednov. V 48. tednu je 83 % bolnikov v skupini, zdravljeni z dizoproksiltenofoviratom, in 92 % bolnikov v skupini, zdravljeni s stavudinom ali zidovudinom, imelo koncentracije RNA HIV-1 < 400 kopij/ml. Na razliko v deležu bolnikov, ki so ohranili < 400 kopij/ml v 48. tednu, je pretežno vplivalo večje število prekinitev v skupini zdravljenja z dizoproksiltenofoviratom. Po izključitvi manjkajočih podatkov je imelo v 48. tednu 91 % bolnikov v skupini, zdravljeni z dizoproksiltenofoviratom, in 94 % bolnikov v skupini, zdravljeni s stavudinom ali zidovudinom, koncentracije RNA HIV-1 < 400 kopij/ml.

Pri pediatričnih bolnikih so poročali o zmanjšanju MKG. Pri bolnikih, ki so dobivali dizoproksiltenofovirat oziroma stavudin ali zidovudin, je bila ob izhodišču povprečna Z-vrednost MKG ledvene hrbtenice -1,034 oz. -0,498 in povprečna Z-vrednost MKG za celo telo -0,471 oz. -0,386. Povprečni spremembi v 48. tednu (konec randomizirane faze) sta bili 0,032 oz. 0,087 za Z-vrednost MKG ledvene hrbtenice in -0,184 oz. -0,027 za Z-vrednost MKG za celo telo za skupino z dizoproksiltenofoviratom oziroma skupino s stavudinom ali zidovudinom. Povprečna stopnja povečanja kostne gostote ledvene hrbtenice v 48. tednu je bila podobna v skupini, zdravljeni z dizoproksiltenofoviratom, in v skupini, zdravljeni s stavudinom ali zidovudinom. Povečanje kostne gostote celega telesa je bilo v skupini, zdravljeni z dizoproksiltenofoviratom, manjše kot v skupini, zdravljeni s stavudinom ali zidovudinom. Pri eni osebi, zdravljeni z dizoproksiltenofoviratom, in pri nobeni osebi, zdravljeni s stavudinom ali zidovudinom, se je v 48. tednu pojavila znatna izguba (> 4 %) MKG ledvene hrbtenice. Z-vrednosti MKG so se pri 64 osebah, ki so se 96 tednov zdravile z dizoproksiltenofoviratom, zmanjšale za -0,012 za ledveno hrbtenico in za -0,338 za celo telo. Z-vrednost MKG ni bila prilagojena za višino in telesno maso.

V študiji GS-US-104-0352 je 8 od 89 pediatričnih bolnikov (9,0 %), izpostavljenih dizoproksiltenofoviratu, zdravljenje prekinilo zaradi ledvičnih neželenih učinkov. Pri petih osebah (5,6 %) so bili laboratorijski izsledki klinično skladni s proksimalno ledvično tubulopatijo; 4 med njimi so zdravljenje z dizoproksiltenofoviratom prekinili (mediana izpostavljenost dizoproksiltenofoviratu 331 tednov).

Varnost in učinkovitost zdravila Stribild pri otrocih, starih manj kot 12 let, še nista bili dokazani (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralnem dajanju zdravila Stribild s hrano osebam, okuženim z virusom HIV-1, so najvišje plazemske koncentracije opazili 4 ure po odmerku za elvitegravir, 3 ure po odmerku za kobicistat, 3 ure po odmerku za emtricitabin in 2 uri po odmerku za tenofovir po hitri konverziji dizoproksiltenofovirata. Povprečni C_{max} , AUC_{tau} in C_{trough} (povprečje $\pm$ SD) v stanju dinamičnega

ravnovesja po večkratnem odmerjanju zdravila Stribild osebam, okuženih z virusom HIV-, so bili $1,7 \pm 0,39 \mu\text{g/ml}$, $23 \pm 7,5 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ oz. $0,45 \pm 0,26 \mu\text{g/ml}$ za elvitegravir, kar pomeni inhibicijski kvocient ~ 10 (razmerje C_{trough} : IC_{95} prilagojen za vezavo na proteine, za divji tip virusa HIV-1). Ustrezne povprečne vrednosti C_{max} , AUC_{tau} in C_{trough} (povprečje $\pm$ SD) v stanju dinamičnega ravnovesja so bile $1,1 \pm 0,40 \mu\text{g/ml}$, $8,3 \pm 3,8 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ in $0,05 \pm 0,13 \mu\text{g/ml}$ za kobicistat, $1,9 \pm 0,5 \mu\text{g/ml}$, $13 \pm 4,5 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ in $0,14 \pm 0,25 \mu\text{g/ml}$ za emtricitabin in $0,45 \pm 0,16 \mu\text{g/ml}$, $4,4 \pm 2,2 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ in $0,1 \pm 0,08 \mu\text{g/ml}$ za tenofovir.

Relativno glede na pogoje na tešče je dajanje zdravila Stribild z lahkim obrokom (~ 373 kcal, 20 % maščobe) ali obrokom z visoko vsebnostjo maščobe (~ 800 kcal, 50 % maščobe) povzročilo povečanje izpostavljenosti elvitegravirju in tenofovirju. Za elvitegravir se je C_{max} zvišal za 22 % in AUC za 36 % pri lahkem obroku, pri obroku z visoko vsebnostjo maščobe pa za 56 % oz. 91 %. C_{max} za tenofovir se je zvišal za 20 % in AUC za 25 % pri lahkem obroku. Pri obroku z visoko vsebnostjo maščobe vpliva na C_{max} ni bilo, AUC pa se je zvišal za 25 %. Lahek obrok ni vplival na izpostavljenost kobicistata in čeprav je bilo pri obroku z visoko vsebnostjo maščobe vidno zmerno zmanjšanje C_{max} za 24 % in AUC za 18 %, razlike v učinku farmakokinetične krepitve elvitegravirja niso opazili. Hrana z nizko ali visoko vsebnostjo maščobe ni vplivala na izpostavljenost emtricitabinu.

Porazdelitev

Elvitegravir se 98-99 % veže na humane plazemske proteine, pri čemer vezava ni odvisna od koncentracije zdravila v razponu od 1 ng/ml do 1.600 ng/ml. Povprečno razmerje med koncentracijo zdravila v plazmi in krvi je bilo 1,37. Kobicistat se 97-98 % veže na plazemske proteine, povprečno razmerje med koncentracijo zdravila v plazmi in krvi pa je bilo 2.

Po intravenskem odmerku je volumen porazdelitve emtricitabina znašal približno 1.400 ml/kg in volumen porazdelitve tenofovirja približno 800 ml/kg. Po peroralnem vnosu emtricitabina ali dizoproksiltenofovirata sta emtricitabin in tenofovir v telesu široko distribuirana. *In vitro* je bila vezava emtricitabina na humane plazemske proteine manj kot 4 % in je neodvisna od koncentracije v razponu med 0,02 in 200 $\mu\text{g/ml}$. Med najvišjo koncentracijo v plazmi je bilo povprečno razmerje med koncentracijo zdravila v plazmi in krvi $\sim 1,0$ in povprečno razmerje med koncentracijo zdravila v spermi in plazmi $\sim 4,0$. *In vitro* je bila vezava tenofovirja na plazemske proteine manjša od 0,7% oziroma na serumske proteine manjša od 7,2 % v koncentracijskem območju tenofovirja od 0,01 do 25 $\mu\text{g/ml}$.

Biotransformacija

Elvitegravir se presnavlja z oksidacijo s CYP3A (glavna pot) in glukuronidacijo z UGT1A1/3 (manj pomembna pot). Po peroralnem dajanju ojačanega [^{14}C]elvitegravirja je bil elvitegravir prevladujoča vrsta v plazmi in je predstavljal ~ 94 % cirkulirajoče radioaktivnosti. Aromatski in alifatski presnovki hidroksilacije ali presnovki glukuronidacije so prisotni v zelo nizkih ravneh, kar kaže na znatno nižjo aktivnost proti HIV in ne prispeva k splošni protivirusni aktivnosti elvitegravirja.

Kobicistat se presnavlja z oksidacijo, v kateri posredujeta CYP3A in/ali CYP2D6, in se ne glukuronidira. Po peroralnem dajanju [^{14}C]kobicistata je bilo 99 % cirkulirajoče radioaktivnosti v plazmi nespremenjeni kobicistat.

Študije *in vitro* kažejo, da emtricitabin ne zavira humanih encimov CYP450. Po dajanju [^{14}C]emtricitabina so celotni odmerki emtricitabina izolirali iz urina (~ 86 %) in blata (~ 14 %). 13 % odmerka so izolirali v urinu kot tri domnevne presnovke. Biotransformacija emtricitabina vključuje oksidacijo tiolnega dela molekule, pri čemer nastanejo 3'-sulfoksid diastereomere (~ 9 % odmerka) in konjugacijo z glukuronsko kislino, pri čemer nastane 2'-O-glukuronid (~ 4 % odmerka). Drugi presnovki niso bili opredeljeni.

In vitro študije so pokazale, da niti dizoproksiltenofovirat niti tenofovir nista substrata za CYP450 encime. Nadalje tenofovir pri koncentracijah, znatno višjih (približno 300-krat) od tistih, ki so jih opazili *in vivo*, *in vitro* ni zaviral presnavljanja zdravil, pri katerem posreduje katera koli od

pomembnejših izooblik glavnega humanega CYP450, ki sodelujejo pri biotransformaciji (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1 ali CYP1A1/2). Dizoproksiltenofovirat ni imel učinka na nobeno od izooblik CYP450, razen na CYP1A1/2, kjer so opazili majhno (6 %), a statistično značilno zmanjšanje presnove substrata CYP1A1/2.

Izločanje

Po peroralni uporabi [¹⁴C]elvitegravirja/ritonavirja so 94,8 % odmerka izolirali iz blata, kar je v skladu s hepatobiliarnim izločanjem elvitegravirja; 6,7 % danega odmerka so izolirali iz urina. Mediana končna razpolovna doba elvitegravirja v plazmi po uporabi zdravila Stribild je približno 12,9 ur.

Po peroralni uporabi [¹⁴C]kobicistata so 86 % in 8,2 % odmerka izolirali iz blata oz. urina. Mediana končna razpolovna doba kobicistata v plazmi po uporabi zdravila Stribild je približno 3,5 ure in povezane izpostavljenosti kobicistatu povzročijo elvitegravir C_{trough} , ki je približno 10-krat nad IC_{95} , prilagojen za vezavo na protein, za divji tip virusa HIV-1.

Emtricitabin se primarno izloča preko ledvic – celoten odmerek se izolira iz urina (približno 86 %) in iz blata (približno 14 %). 13 % odmerka emtricitabina je iz urina izoliranega v obliki treh metabolitov. Sistemske očistke emtricitabina je v povprečju 307 ml/min. Po peroralni uporabi zdravila je razpolovna doba izločanja emtricitabina približno 10 ur.

Tenofovir se primarno izloča preko ledvic tako s filtracijo kot z aktivnim tubularnim transportnim sistemom (humani prenašalec organskih anionov [hOAT1]), pri čemer se po intravenskem vnosu približno 70-80 % odmerka izloči nespremenjenega z urinom. Navidezni očistek tenofovirja je povprečno znašal približno 307 ml/min. Ocenjeno je, da znaša ledvični očistek približno 210 ml/min, kar presega nivo glomerularne filtracije. To nakazuje, da ima aktivna tubularna sekrecija pomembno vlogo pri izločanju tenofovirja. Po peroralni uporabi zdravila je razpolovna doba izločanja tenofovirja približno 12 do 18 ur.

Starejši

Farmakokinetičnih lastnosti elvitegravirja, kobicistata, emtricitabina in tenofovirja pri starejših (starih nad 65 let) niso ovrednotili.

Spol

Za elvitegravir, ojačan s kobicistatom, emtricitabin in dizoproksiltenofovirat ni bilo identificirane klinično pomembne farmakokinetične razlike glede na spol.

Etnična pripadnost

Za elvitegravir, ojačan s kobicistatom, emtricitabin in dizoproksiltenofovirat ni bilo identificirane klinično pomembne farmakokinetične razlike glede na etnično pripadnost.

Pediatrična populacija

Izpostavljenosti elvitegravirju in tenofovirju pri pediatričnih bolnikih, starih od 12 do < 18 let, ki so prejeli zdravilo Stribild v študiji GS-US-236-0112, so se povečale za 30 % oz. 37 % v primerjavi z zgodovinsko kontrolno skupino z odraslimi bolniki. Izpostavljenosti tenofovirju so bile v razponu, ki so ga opazili v režimih z okrepljenim zaviralcem proteaze, ki so vsebovali dizoproksiltenofovirat. Izpostavljenosti kobicistatu in emtricitabinu so bile pri pediatričnih bolnikih, starih od 12 do < 18 let, podobne kot izpostavljenosti, dosežene pri odraslih. Farmakokinetične lastnosti elvitegravirja ali kobicistata pri pediatričnih bolnikih < 12 let starosti niso v celoti ugotovljene.

Ledvična okvara

Pri osebah s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina manj kot 30 ml/min) brez okužbe z virusom HIV-1 so izvedli farmakokinetično študijo elvitegravirja, okrepljenega s kobicistatom. Klinično pomembnih razlik v farmakokinetičnih lastnostih elvitegravirja ali kobicistata med osebami s hudo ledvično okvaro in zdravimi osebami niso opazili. Prilagajanje odmerka elvitegravirja ali kobicistata za bolnike z ledvično okvaro ni potrebno. Farmakokinetične lastnosti emtricitabina in tenofovirja se spremenita pri osebah z ledvično okvaro. Pri osebah z očistkom kreatinina pod 50 ml/min ali s ledvičnim obolenjem v končni fazi, ki so na dializi, sta se C_{max} in AUC za emtricitabin in tenofovir zvišala (glejte poglavje 4.4).

Jetrna okvara

Elvitegravir in kobicistat v glavnem presnavljajo in izločajo jetra. Pri osebah z zmerno jetrno okvaro brez okužbe z virusom HIV-1 so izvedli farmakokinetično študijo elvitegravirja, okrepljenega s kobicistatom. Klinično pomembnih razlik v farmakokinetičnih lastnostih elvitegravirja ali kobicistata med osebami z zmerno jetrno okvaro in zdravimi osebami niso opazili. Prilagajanje odmerka elvitegravirja ali kobicistata za bolnike z blago do zmerno jetrno okvaro ni potrebno. Učinka hude jetrne okvare na farmakokinetične lastnosti elvitegravirja ali kobicistata niso proučevali. Farmakokinetičnih lastnosti emtricitabina niso proučevali pri osebah z jetrno okvaro, vendar jetrni encimi emtricitabina ne presnavljajo v pomembnem obsegu, zato je vpliv jetrne okvare verjetno omejen. Klinično pomembnih sprememb v farmakokinetiki tenofovirja pri bolnikih z jetrno okvaro niso opazili. Zato prilagajanje odmerka dizoproksiltenofovirata pri bolnikih z jetrno okvaro ni potrebno.

Sočasna okužba z virusom hepatitisa B in/ali hepatitisa C

Farmakokinetične lastnosti emtricitabina in dizoproksiltenofovirata pri bolnikih s sočasno okužbo z virusom hepatitisa B in/ali C niso v celoti ovrednotili. Omejeni podatki populacijske farmakokinetične analize ($n = 24$) so pokazali, da sočasna okužba z virusom hepatitisa B in/ali C nima klinično pomembnega učinka na izpostavljenost okrepljenemu elvitegravirju.

Nosečnost in poporodno obdobje

Rezultati, o katerih so poročali iz prospektivne študije (IMPAACT P1026s), so pokazali, da je zdravljenje z režimi, ki vsebujejo kobicistat in elvitegravir, med nosečnostjo povzročilo manjšo izpostavljenost elvitegravirju in kobicistatu (preglednica 5).

Preglednica 5: Spremembe farmakokinetičnih parametrov iz študije IMPAACT P1026s za elvitegravir in kobicistat pri ženskah, ki so prejemale režime s kobicistatom in elvitegravirjem v drugem in tretjem trimestru nosečnosti, v primerjavi s sparjenimi podatki iz poporodnega obdobja

Primerjava s sparjenimi poporodnimi podatki, n	Povprečni % spremembe farmakokinetičnih parametrov za elvitegravir ^a			Povprečni % spremembe farmakokinetičnih parametrov za kobicistat ^a		
	AUC ₂₄	C _{max}	C ₂₄	AUC ₂₄	C _{max}	C ₂₄
2T/PP, n = 14	↓ 24 % ^b	↓ 8 %	↓ 81 % ^b	↓ 44 % ^b	↓ 28 % ^b	↓ 60 % ^b
3T/PP, n = 24	↓ 44 % ^b	↓ 28 % ^b	↓ 89 % ^b	↓ 59 % ^b	↓ 38 % ^b	↓ 76 % ^b

2T = drugi trimeser; 3T = tretji trimeser; PP = poporodno obdobje

a sparjena primerjava

b $P < 0,10$ v primerjavi s poporodnim obdobjem

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Elvitegravir je bil negativen v bakterijskem testu mutagenosti *in vitro* (Amesov test) in negativen v testu podganjih mikronukleusov *in vivo* pri odmerkih do 2.000 mg/kg. V testu kromosomske aberacije

in vitro je bil elvitegravir negativen z aktivacijo presnove, vendar pa so brez aktivacije opazili dvoumen odziv.

V običajnih testih genotoksičnosti kobicistat ni bil mutagen ali klastogen. Študije pri kuncih *ex vivo* in pri psih *in vivo* kažejo, da ima kobicistat nizek potencial za podaljšanje intervala QT in da lahko nekoliko podaljša interval PR ter zmanjša delovanje levega prekata pri koncentracijah, ki so vsaj 11-krat višje kot izpostavljenost pri človeku ob priporočenem dnevnem odmerku 150 mg. V klinični študiji pri človeku s 35 zdravimi osebami ehokardiogrami, opravljeni ob začetku in po vsaj 15-dnevem prejemanju 150 mg kobicistata enkrat dnevno ne kažejo klinično značilnih sprememb delovanja levega prekata.

Študije vpliva kobicistata na sposobnost razmnoževanja pri podganah in kuncih niso pokazale učinka na parameter parjenja, plodnosti, nosečnost in plod. Vendar pa so pri podganah opazili večjo izgubo po ugnezditvi in manjšo telesno maso plodov, povezano z značilnimi zmanjšanji materine telesne mase s 125 mg/kg/dan.

Dolgoročne študije peroralne kancerogenosti z elvitegravirjem in kobicistatom niso pokazale kancerogenega potenciala pri miših in podganah.

Predklinični podatki za emtricitabin na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Predklinični podatki za dizoproksiltenofovirat na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Izsledki iz študij toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih pri podganah, psih in opicah pri stopnjah izpostavljenosti, ki so bile večje ali enake stopnjam klinične izpostavljenosti, in ki so morda pomembne za klinično uporabo, vključujejo spremembe ledvic in kosti in zmanjšanje koncentracije serumskega fosfata. Toksičen vpliv na kosti je bil diagnosticiran kot osteomalacija (pri opicah) in kot zmanjšana mineralna gostota kosti (podgane in psi). Študije o vplivu na sposobnost razmnoževanja na podganah in kuncih niso pokazale učinkov na parjenje, plodnost, nosečnost ali plod. Vendar pa je dizoproksiltenofovirat zmanjšal indeks življenjskih funkcij in telesno maso mladičkov v peri- in postnatalni študiji toksičnosti pri odmerkih, toksičnih za mater.

Učinkovine elvitegravir, kobicistat in dizoproksiltenofovirat so v okolju obstojne.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

premreženi natrijev karmelozat (E468)
hidroksipropilceluloza (E463)
laktoza (v obliki laktoze monohidrata)
magnezijev stearat (E572)
mikrokristalna celuloza (E460)
silicijev dioksid (E551)
natrijev lavrilsulfat

Filmska obloga

barvilo indigotin (E132)
makrogol 3350 (E1521)
polivinilalkohol (delno hidroliziran) (E1203)
smukec (E553b)
titanov dioksid (E171)
rumeni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago. Platenko shranjujte tesno zaprto.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Platenka iz polietilena visoke gostote (HDPE), s polipropilensko, za otroke varno zaporko, ki vsebuje 30 filmsko obloženih tablet in silikagelsko sušilno sredstvo.

Na voljo so naslednje velikosti pakiranja: škatle z 1 platenko s po 30 filmsko obloženimi tabletami in škatle s po 90 (3 platenke po 30) filmsko obloženimi tabletami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 24. maj 2013
Datum zadnjega podaljšanja: 19. april 2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

{MM/LLLL}

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI**OZNAČEVANJE NA PLASTENKI IN ŠKATLI****1. IME ZDRAVILA**

Stribild 150 mg/150 mg/200 mg/245 mg filmsko obložene tablete
elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg elvitegravirja, 150 mg kobicistata, 200 mg emtricitabina in 245 mg dizoprosiltenofovirata (kar je ekvivalentno 300 mg dizoprosiltenofovirijevega fumarata ali 136 mg tenofovirja).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo, za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

30 filmsko obloženih tablet

30 tablet

90 (3 plastenke po 30) filmsko obloženih tablet

90 (3 plastenke po 30) tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago. Plastenko shranjujte tesno zaprto.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/13/830/001 30 filmsko obloženih tablet

EU/1/13/830/002 90 (3 plastenke po 30) filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Stribild [samo na zunanji obojnini]

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako. [samo na zunanji obojnini]

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC {števila}

SN {števila}

NN {števila}

[samo na zunanji obojnini]

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Stribild 150 mg/150 mg/200 mg/245 mg filmsko obložene tablete elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Stribild in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Stribild
3. Kako jemati zdravilo Stribild
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Stribild
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Stribild in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Stribild vsebuje štiri učinkovine:

- **elvitegravir**, protiretrovirusno zdravilo, znano kot zaviralec integraze
- **kobicistat**, ojačevalec (*farmakokinetični ojačevalec*) učinkov elvitegravirja
- **emtricitabin**, protiretrovirusno zdravilo, znano kot zaviralec nukleozidne reverzne transkriptaze (NRTI - *nucleoside reverse transcriptase inhibitor*)
- **dizoproksiltenofovirat**, protiretrovirusno zdravilo, znano kot zaviralec nukleotidne reverzne transkriptaze (NtRTI - *nucleotide reverse transcriptase inhibitor*)

Zdravilo Stribild je režim ene same tablete za zdravljenje okužbe z virusom humane imunске pomanjkljivosti (HIV) pri odraslih.

Zdravilo Stribild se uporablja tudi za zdravljenje mladostnikov, starih od 12 let do 18 let in težkih vsaj 35 kg, okuženih s HIV-1, predhodno že zdravljenih z drugimi zdravili proti HIV, ki so povzročila neželene učinke.

Zdravilo Stribild zmanjša količino virusa HIV v vašem telesu. S tem se vaš imunski sistem izboljša in zmanjša se tveganje za razvoj bolezni, povezanih z okužbo HIV.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Stribild

Ne jemljite zdravila Stribild

- Če ste alergični na elvitegravir, kobicistat, emtricitabin, tenofovir, dizoproksiltenofovirat ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6 tega navodila).
- Če ste se prenehali zdraviti s katerim koli zdravilom, ki vsebuje **dizoproksiltenofovirat** po nasvetu zdravnika zaradi težav, ki so nastopile z delovanjem ledvic.
- Če jemljete katero od naslednjih zdravil:
 - **alfuzosin** (uporablja se za zdravljenje povečanja prostate)

- **amiodaron, kinidin** (uporablja se za zdravljenje nepravilnega srčnega utripa)
- **dabigatran** (uporablja se za preprečevanje in zdravljenje krvnih strdkov)
- **karbamazepin, fenobarbital, fenitoin** (uporablja se za preprečevanje epileptičnih napadov)
- **rifampicin** (uporablja se za preprečevanje in zdravljenje tuberkuloze in drugih okužb)
- **dihidroergotamin, ergotamin, ergometrin** (uporabljajo se za zdravljenje glavobola zaradi migrene)
- **cisaprid** (uporablja se za lajšanje nekaterih želodčnih težav)
- **šentjanževka** (*Hypericum perforatum*, rastlinski pripravek, ki se uporablja za depresijo in tesnobo) ali pripravki, ki jo vsebujejo.
- **lovastatin, simvastatin** (uporabljata se za nižanje holesterola v krvi)
- **pimozid, lurasidon** (uporabljata se za zdravljenje nenormalnih misli ali občutkov)
- **sildenafil** (uporablja se za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije – bolezni pljuč, ki otežuje dihanje)
- peroralno uporabljen **midazolam, triazolam** (uporabljata se kot pomoč pri spanju in/ali za lajšanje tesnobe)

→ Če to velja za vas, ne jemljite zdravila Stribild in o tem nemudoma obvestite zdravnika.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pri jemanju zdravila Stribild morate ostati v zdravniški oskrbi.

To zdravilo ne ozdravi okužbe z virusom HIV. Med jemanjem zdravila Stribild se lahko pojavijo okužbe ali druge bolezni, povezane z okužbo z virusom HIV.

Pred začetkom jemanja zdravila Stribild se posvetujte z zdravnikom:

- **Če imate težave z ledvicami ali** ste kdaj prej imeli težave z ledvicami ali če so preiskave kazale na težave z ledvicami. Vaš zdravnik bo skrbno pretehtal, ali naj vas zdravi z zdravilom Stribild.

Zdravilo Stribild ima lahko vpliv na ledvice. Pred začetkom zdravljenja bo zdravnik naredil krvne preiskave, da bo ocenil delovanje vaših ledvic. Zdravnik bo naredil krvne preiskave tudi v času zdravljenja, da bo nadzoroval stanje vaših ledvic.

Zdravila Stribild se ponavadi ne jemlje z drugimi zdravili, ki bi lahko poškodovale ledvice (glejte Druga zdravila in zdravilo Stribild). Če je to neizogibno, bo zdravnik bolj pogosto nadzoroval funkcijo vaših ledvic.

- **Če imate osteoporozo**, zlom kosti v anamnezi ali težave s kostmi.

Zaradi okvare celic ledvičnih tubulov se lahko pojavijo tudi **težave s kostmi** (ki se kažejo kot vztrajna kostna bolečina ali njeno poslabšanje ter včasih zlomi) (glejte poglavje 4. *Možni neželeni učinki*). Zdravnika obvestite, če imate kostne bolečine ali zlome.

Dizoproksiltenofovirat lahko povzroči izgubo kostne mase.

Na splošno so učinki dizoproksiltenofovirata na dolgoročno zdravje kosti in tveganje za zlome pri odraslih in pediatričnih bolnikih negotovi.

- **Če imate težave z jetri ali jetrne bolezni v anamnezi, vključno s hepatitisom.** Pri bolnikih z jetrnimi boleznimi, vključno s kroničnim hepatitisom B ali C, ki se zdravijo s protiretrovirusnimi zdravili, obstaja povečano tveganje za pojav hudih in potencialno usodnih jetrnih zapletov. Če ste okuženi s hepatitisom B, bo zdravnik skrbno razmislil o najboljšem režimu zdravljenja za vas.

Če imate okužbo s hepatitisom B, se lahko težave z jetri poslabšajo, ko prenehate jemati zdravilo Stribild. Pomembno je, da zdravila Stribild ne prenehate jemati, ne da bi se pogovorili z zdravnikom: glejte poglavje 3, Ne prenehajte jemati zdravila Stribild.

- Če ste starejši od 65 let. Zdravila Stribild niso proučevali pri bolnikih, starejših od 65 let. Če ste starejši in so vam predpisali zdravilo Stribild, vas bo zdravnik skrbno nadzoroval.

→ Če kar koli od navedenega velja za vas, se pred jemanjem zdravila Stribild posvetujte z zdravnikom.

Med jemanjem zdravila Stribild

Ko začnete jemati zdravilo Stribild, bodite pozorni na:

- morebitne znake vnetja ali okužbe
- težave s kostmi

→ Če opazite katerega od teh simptomov, takoj obvestite zdravnika.

Otroci in mladostniki

Otrokom, starim manj kot 12 let, **ne dajajte tega zdravila**. Uporabe zdravila Stribild pri otrocih, starih manj kot 12 let, ki tehtajo manj kot 35 kg, še niso preučili.

Druga zdravila in zdravilo Stribild

Nekaterih zdravil ne smete nikoli uporabljati skupaj z zdravilom Stribild.

Ta zdravila so navedena v poglavju »Ne jemljite zdravila Stribild – Če jemljete katero od naslednjih zdravil«.

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katero koli drugo zdravilo. Zdravilo Stribild lahko medsebojno deluje z drugimi zdravili. To lahko posledično vpliva na količino zdravila Stribild ali drugih zdravil v vaši krvi. Zato ima lahko zdravilo manjši učinek ali pa se poslabšajo neželeni učinki. V nekaterih primerih bo moral zdravnik prilagoditi vaš odmerek ali opraviti preiskave količin v krvi.

Posebno pomembno je, da zdravniku poveste, če jemljete kaj od naslednjega:

- **katera koli druga zdravila, ki vsebujejo:**
 - dizoproksiltenofovirat
 - tenofoviralfenamid
 - lamivudin
 - dipivoksiladefovir
- **zdravila, ki lahko poškodujejo ledvice**, na primer med drugim:
 - aminoglikozidi (kot so streptomycin, neomicin in gentamicin), vankomicin (za bakterijske okužbe)
 - foskarnet, ganciklovir, cidofovir (za virusno okužbo)
 - amfotericin B, pentamidin (za glivično okužbo)
 - interleukin-2, imenovan tudi aldeslevkin (za zdravljenje raka)
 - nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID, za lajšanje bolečin v kosteh ali mišicah)

Pomembno je tudi, da zdravniku poveste, če jemljete katero od naslednjih vrst zdravil:

- **antimikotike**, ki se uporabljajo za zdravljenje glivičnih okužb, kot so:
 - ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, flukonazol in posakonazol

- **zdravila za zdravljenje virusnih okužb**, ki se uporabljajo za zdravljenje okužbe z virusom hepatitisa C:
 - ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir in sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir
- **antibiotike**, ki se uporabljajo za zdravljenje bakterijskih okužb, vključno s tuberkulozo, ki vsebujejo:
 - rifabutin, klaritromicin ali telitromicin
- **antidepresive**, ki se uporabljajo za zdravljenje depresije:
 - zdravila, ki vsebujejo trazodon ali escitalopram
- **sedative in hipnotike**, ki se uporabljajo za zdravljenje tesnobe:
 - buspiron, klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam in zolpidem
- **imunosupresive**, ki se uporabljajo za nadzor imunskega odziva telesa po presaditvi, kot so:
 - ciklosporin, sirolimus in takrolimus
- **kortikosteroide**, vključno z:
 - betametazonom, budezonidom, flutikazonom, mometazonom, prednizonom, triamcinolonom

Ta zdravila se uporabljajo za zdravljenje alergij, astme, vnetnih črevesnih bolezni, vnetnih bolezni kože, oči, sklepov in mišic ter drugih vnetnih bolezni. Ta zdravila se na splošno jemljejo peroralno, inhalirajo, injicirajo ali nanesejo na kožo ali v oči. Kadar ni mogoče uporabiti drugih zdravil, se lahko uporabljajo le po zdravniškem pregledu in ob natančnem zdravniškem spremljanju zaradi možnosti pojava neželenih učinkov, povezanih s kortikosteroidi.

- **zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje sladkorne bolezni:**
 - metformin
 - **kontracepcijske tablete**, ki se uporabljajo za preprečevanje nosečnosti
 - **zdravila za zdravljenje erektilne disfunkcije**, ki se uporabljajo za zdravljenje impotence, kot so:
 - sildenafil, tadalafil in vardenafil
 - **zdravila za srce**, kot so:
 - digoksin, disopiramid, flekainid, lidokain, meksilitin, propafenon, metoprolol, timolol, amlodipin, diltiazem, felodipine, nikardipin, nifedipin in verapamil
 - **zdravila za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije:**
 - bosentan
 - **antikoagulate**, ki se uporabljajo za preprečevanje in zdravljenje krvnih strdkov, kot so:
 - varfarin, edoksaban, apiksaban in rivaroksaban
 - **bronhodilatatorje**, ki se uporabljajo za zdravljenje astme in drugih težav, povezanih s pljuči:
 - salmeterol
 - **zdravila za nižanje holesterola**, kot so:
 - rosuvastatin, atorvastatin, pravastatin, fluvastatin in pitavastatin
 - **zdravila za zdravljenje protina:**
 - kolhicin
 - **antitrombotike**, ki se uporabljajo za zmanjšanje tveganja krvnih strdkov, kot je:
 - klopidoogrel
 - **zdravila ali prehranska dopolnila, ki vsebujejo minerale (kot so magnezij, aluminij, kalcij, železo, cink)**, kot so:
 - mineralna dopolnila, vitamini (vključno z multivitamini), antacidi in laksativi
- Če jemljete zdravila, prehranska dopolnila, antacide ali laksative, ki vsebujejo minerale (kot so as magnezij, aluminij, kalcij, železo, cink), jih vzemite vsaj 4 ure pred zdravilom Stribild ali najmanj 4 ure po tem.

→ Povejte zdravniku, če jemljete ta ali katera koli druga zdravila. Ne prekinite zdravljenja brez posvetovanja z zdravnikom.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

- **Zdravnika takoj obvestite, če zanosite, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev.** Nosečnice zdravila Stribild ne smejo jemati. Količina tega zdravila v vaši krvi se lahko med nosečnostjo zmanjša in prepreči njegovo pravilno delovanje.
- Med jemanjem zdravila Stribild **uporabljajte učinkovito kontracepcijo.**
- **Med zdravljenjem z zdravilom Stribild ne dojite.** To je zato, ker nekatere učinkovine tega zdravila prehajajo v materino mleko.
- Dojenje ni priporočljivo pri ženskah, ki so okužene z virusom HIV, ker se lahko okužba z virusom HIV z materinim mlekom prenese na dojenčka.
- Če dojite ali razmišljate o tem, da bi dojili, **se glede tega čim prej pogovorite z zdravnikom.**

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Stribild lahko povzroči omotičnost, utrujenost ali nespečnost. Če se vam v času zdravljenja z zdravilom Stribild pojavlja kaj od navedenega, ne vozite avtomobila in ne upravljajte z orodji ali stroji.

Zdravilo Stribild vsebuje laktozo

Če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

Zdravilo Stribild vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo Stribild

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni odmerki za odrasle in mladostnike, stare od 12 do 18 let, ki tehtajo vsaj 35 kg:

- **ena tableta se zaužije vsak dan s hrano.** Tablete ne žvečite, drobite in ne delite.

Vedno vzemite odmerek, ki vam ga je priporočil zdravnik. Tako boste zagotovili polno učinkovitost vašega zdravila in zmanjšali možnost razvoja odpornosti na zdravljenje. Ne spreminjajte odmerka, razen če vam to naroči zdravnik.

Če jemljete zdravila, prehranska dopolnila, antacide ali laksative, ki vsebujejo minerale (kot so magnezij, aluminij, kalcij, železo, cink), jih vzemite vsaj 4 ure pred uporabo zdravila Stribild ali najmanj 4 ure po tem.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Stribild, kot bi smeli

Če ste pomotoma zaužili odmerek zdravila Stribild, višji od priporočenega, obstaja povečano tveganje za pojav možnih neželenih učinkov (glejte poglavje 4, Možni neželeni učinki).

Takoj se posvetujte s svojim zdravnikom ali poiščite najbližjo urgentno ambulanto. S seboj imejte platenko tablet, da boste lahko opisali, kaj ste zaužili.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Stribild

Pomembno je, da ne pozabite vzeti nobenega odmerka zdravila Stribild.

Če ste pozabili vzeti odmerek:

- **in to opazite v roku 18 ur** od časa, ko zdravilo Stribild običajno vzamete, morate tableto vzeti čim prej. Tableto vedno vzemite s hrano. Nato vzemite naslednji odmerek z obrokom ob svojem običajnem času.
- **in to opazite po 18 urah ali več** od časa, ko običajno vzamete zdravilo Stribild, pozabljenega odmerka ne vzemite. Počakajte in vzemite naslednji odmerek s hrano ob svojem običajnem času.

Če bruhate manj kot 1 uro po zaužitju zdravila Stribild, vzemite še eno tableto s hrano.

Ne prenehajte jemati zdravila Stribild

Ne prenehajte jemati zdravila Stribild, ne da bi se posvetovali z zdravnikom. Prenehanje jemanja zdravila Stribild lahko resno vpliva na vaš odziv na prihodnje zdravljenje. Če zaradi katerega koli razloga prenehate jemati zdravilo Stribild, se pogovorite z zdravnikom, preden začnete ponovno jemati tablete zdravila Stribild.

Ko se vaše zaloge zdravila Stribild manjšajo, si ga priskrbite pri svojem zdravniku ali farmacevtu. To je zelo pomembno, ker se lahko količina virusa začne večati že po kratki prekinitvi uporabe zdravila. Nato bo morda obolenje še težje zdraviti.

Če ste okuženi z virusom HIV in hepatitisom B, je še zlasti pomembno, da ne prenehate z zdravljenjem z zdravilom Stribild, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom. Morda bodo pri vas potrebne krvne preiskave še več mesecev po prenehanju zdravljenja. Pri nekaterih bolnikih z napredovalim obolenjem jeter ali cirozo prenehanje zdravljenja ni priporočljivo, saj lahko to povzroči poslabšanje hepatitisa, ki je lahko življenjsko nevarno.

→ **Nemudoma obvestite zdravnika** o vsakem novem ali nenavadnem simptomu potem, ko ste prenehali z zdravljenjem, še posebej o simptomih, ki jih povezuje z okužbo s hepatitisom B (kot so porumenela koža ali beločnice, temen »čajno obarvan« urin, svetlo obarvano blato, večdnevna ali daljša izguba apetita, slabost ali bruhanje ali bolečine v trebuhu).

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Med zdravljenjem okužbe z virusom HIV se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi. To je delno povezano z izboljšanjem zdravja in načinom življenja, v primeru lipidov v krvi pa včasih tudi s samimi zdravili proti virusu HIV. Zdravnik bo opravil preiskave glede teh sprememb.

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Pri zdravljenju okužbe z virusom HIV ni vedno mogoče povedati, ali nekatere od naštetih neželenih učinkov povzroča zdravilo Stribild ali druga zdravila, ki jih jemljete sočasno, ali sama bolezen HIV.

Možni resni neželeni učinki: takoj obvestite zdravnika

- **Laktacidoza** (preveč mlečne kisline v krvi) je redek, a življenjsko nevaren neželeni učinek pri nekaterih zdravilih za zdravljenje HIV. Laktacidoza se pogosteje pojavi pri ženskah, zlasti tistih s prekomerno telesno maso in pri ljudeh z jetrno boleznijo. Znaki laktacidoze so lahko:
 - globoko, hitro dihanje
 - utrujenost ali zaspanost

- občutek siljenja na bruhanje (*navzea*), bruhanje
- bolečine v trebuhu

→ Če menite, da imate laktacidozo, takoj obvestite zdravnika.

- **Vsakršni znak vnetja ali okužbe.** Pri nekaterih bolnikih z napredovalo okužbo s HIV (AIDS-om) in oportunističnimi okužbami v anamnezi (okužbe, ki se pojavijo pri ljudeh z oslabljenim imunskim sistemom), se lahko znaki in simptomi vnetja zaradi prejšnjih okužb pojavijo kmalu po začetku zdravljenja HIV. Prevladuje mnenje, da ti simptomi nastanejo zaradi izboljšanja imunskega odziva telesa, ki telesu omogoča, da se bori proti okužbam, ki so lahko prisotne brez očitnih simptomov. Poleg oportunističnih okužb se lahko po začetku jemanja zdravil za zdravljenje okužbe s HIV pojavijo tudi avtoimunske bolezni (stanje, ki se pojavi, če imunski sistem napada zdravo telesno tkivo). Avtoimunske bolezni se lahko pojavijo več mesecev po začetku zdravljenja. Če opazite katere koli simptome okužbe ali druge simptome, kot so oslabeledost mišic, oslabeledost, ki se začne v dlaneh in stopalih in se premika proti trupu, palpitacije, tresavico ali hiperaktivnost, o tem takoj obvestite svojega zdravnika, ki vas bo ustrezno zdravil.

→ Če opazite kakršne koli simptome vnetja ali okužbe, takoj obvestite zdravnika.

Zelo pogosti neželeni učinki

(pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov, ki se zdravijo)

- driska
- bruhanje
- občutek siljenja na bruhanje (*navzea*)
- občutek oslabeledosti
- glavobol, omotičnost
- izpuščaj

Preiskave lahko kažejo tudi:

- znižanje količine fosfata v krvi
- zvišanje količine kreatin kinaze v krvi, ki lahko povzroči bolečine in oslabeledost mišic

Pogosti neželeni učinki

(pojavijo se lahko pri 1 do 10 na 100 bolnikov, ki se zdravijo)

- zmanjšan apetit
- težave s spanjem (*nespečnost*), nenavadne sanje
- bolečina, bolečine v trebuhu
- prebavne motnje, ki privedejo do slabega počutja po zaužitem obroku (*dispepsija*)
- občutek napihnjenosti
- zaprtost, vetrovi (*flatulenca*)
- izpuščaji (vključno z rdečimi pikami ali ogrci, včasih z mehurjasto in oteklo kožo), kar je lahko alergijska reakcija, srbečica, sprememba obarvanosti kože, vključujoč temne lise
- druge alergijske reakcije
- utrujenost
- izguba kostne mase

Preiskave lahko kažejo tudi:

- nizko število belih krvnih teles (kar lahko povzroči večjo nagnjenost k okužbam)
- povišanje količine sladkorja, maščobnih kislin (trigliceridi), bilirubina v krvi
- težave z jetri in trebušno slinavko
- povišanje ravni kreatinina v krvi

Občasni neželeni učinki

(pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov, ki se zdravijo)

- samomorilne misli in poskus samomora (pri bolnikih z depresijo ali psihiatrično boleznijo v preteklosti), depresija
- bolečine v križu zaradi ledvične okvare, vključno z ledvično odpovedjo. Vaš zdravnik lahko opravi krvne preiskave, da ugotovi, ali vaše ledvice dobro delujejo

- poškodba celic ledvičnih tubulov
- oteklost obraza, ustnic, jezika ali grla
- bolečine v trebuhu zaradi vnetja trebušne slinavke (*pankreatitis*)
- razpad mišičnega tkiva, bolečine v mišicah ali mišična oslabeledost

Preiskave lahko kažejo tudi:

- anemija (nizko število rdečih krvnih celic)
- znižanje ravni kalija v krvi
- spremembe urina

Redki neželeni učinki

(pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov, ki se zdravijo)

- laktacidoza (glejte Možni resni neželeni učinki: takoj obvestite svojega zdravnika)
- rumena obarvanost kože ali oči, srbečica, bolečine v trebuhu zaradi vnetja jeter (*hepatitis*)
- zamaščena jetra
- vnetje ledvic (*nefritis*)
- izločanje večjih količin urina in občutek žeje (*nefrogeni diabetes insipidus*)
- mehčanje kosti (z bolečinami v kosteh, včasih tudi zlom)

Razpad mišičnega tkiva, mehčanje kosti (z bolečinami v kosteh, kar včasih vodi v zlom), bolečine v mišicah, mišična oslabeledost in zmanjšanje količine kalija ali fosfatov v krvi se lahko pojavijo zaradi poškodbe celic ledvičnih tubulov.

→ Če postane kateri koli od teh neželenih učinkov resen, obvestite zdravnika.

Drugi možni učinki pri zdravljenju HIV

Pogostnost naslednjih neželenih učinkov je neznana (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

- **Težave s kostmi.** Pri nekaterih bolnikih, ki jemljejo kombinirana protiretrovirusna zdravila, kot je zdravilo Stribild, se lahko pojavi bolezen kosti, imenovana *osteonekroza* (odmiranje kostnega tkiva kot posledica pomanjkanja oskrbe kosti s krvjo). Jemanje te vrste zdravil dolgo časa, jemanje kortikosteroidov, pitje alkohola, zelo šibek imunski sistem in prekomerna telesna masa so lahko nekateri od številnih dejavnikov tveganja za nastanek te bolezni. Znaki osteonekroze so:
 - togost sklepov
 - bolečine (zlasti v kolkih, kolenih in ramenih)
 - težave pri gibanju

Drugi učinki pri otrocih

- Pri otrocih, ki so dobivali emtricitabin, so se zelo pogosto pojavile spremembe barve kože, vključno s
 - potemnitvijo kože v zaplatah
- Otroci so imeli pogosto nizko število rdečih krvničk (anemija).
 - to lahko povzroči utrujenost ali zasoplost otroka

→ Če opazite katerega koli od teh simptomov, obvestite zdravnika.

→ Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih

lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Stribild

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na platenki in škatli poleg oznake {EXP}. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago. Platenko shranjujte tesno zaprto.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Stribild

Učinkovine so elvitegravir, kobicistat, emtricitabin in dizoproksiltenofovirat. Ena filmsko obložena tableta zdravila Stribild vsebuje 150 mg elvitegravirja, 150 mg kobicistata, 200 mg emtricitabina in 245 mg dizoproksiltenofovira (kar je ekvivalentno 300 mg dizoproksiltenofoviričevega fumarata ali 136 mg tenofovirja).

Druge sestavine zdravila so

Jedro tablete:

Premreženi natrijev karmelozat (E468), hidroksipropilceluloza (E463), laktoza monohidrat, magnezijev stearat (E572), mikrokristalna celuloza (E460), silicijev dioksid (E551), natrijev lavrilsulfat.

Filmska obloga:

Barvilo indigotin (E132), makrogol 3350 (E1521), polivinilalkohol (delno hidroliziran) (E1203), smukec (E553b), titanov dioksid (E171), rumeni železov oksid (E172).

Izgled zdravila Stribild in vsebina pakiranja

Zdravilo Stribild filmsko obložene tablete so zelene tablete kapsulne oblike z vtisnjenim znakom "GSI" na eni strani in številko "1" v pravokotnem kvadratu na drugi strani. Zdravilo Stribild je na voljo v plastenkah po 30 tablet (s silikagelskim sušilnim sredstvom, ki mora ostati v vsebniku zaradi zaščite tablet). Silikagelsko sušilno sredstvo je v posebni vrečici ali vsebniku, ki ga ne smete zaužiti.

Na voljo so naslednje velikosti pakiranja: škatle z 1 platenko s po 30 filmsko obloženimi tabletami in 90 (3 plastenke po 30) filmsko obloženimi tabletami. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne <{MM/LLLL}> <{mesec LLLL}>.

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA IV

ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA SPREMEMBO DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenega poročila o varnosti zdravila (PSUR) za kobicistat/elvitegravir/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

Glede na razpoložljive podatke o zmanjšanju mineralne gostote kosti iz kliničnih preskušanj, literature, spontanah poročil ter glede na verjetni mehanizem delovanja odbor PRAC meni, da obstaja vsaj razumna možnost vzročne povezave med kobicistatom/elvitegravirjem/emtricitabinom/dizoprosiltenofoviratom in zmanjšanjem mineralne gostote kosti. Odbor PRAC je ocenil tudi, da je treba trenutno opozorilo/previdnostni ukrep pri učinkih na kosteh dodatno okrepiti. Odbor PRAC je sklenil, da je treba skladno s tem ustrezno spremeniti informacije o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo kobicistat/elvitegravir/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat.

Po pregledu priporočila odbora PRAC se odbor CHMP strinja z splošnimi zaključki odbora PRAC in njegovo podlago za priporočilo.

Podlaga za spremembo dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za kobicistatom/elvitegravirjem/emtricitabinom/dizoprosiltenofoviratom odbor CHMP meni, da je razmerje med koristmi in tveganji zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) kobicistat/elvitegravir/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat, nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Odbor CHMP zato priporoča spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom.