

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

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

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

Excipienți cu efect cunoscut: Fiecare comprimat conține lactoză (sub formă de monohidrat) 10,9 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

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

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

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

4.2 Doze și mod de administrare

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

Doze

Un comprimat administrat o dată pe zi, cu alimente (vezi pct. 5.2).

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

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

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

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

Insuficiență renală

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

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

Insuficiența hepatică

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

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

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Stribild la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

Stribild nu trebuie utilizat la copii cu vârsta cuprinsă între 0 și sub 6 ani, din motive legate de probleme referitoare la siguranță/eficacitate.

Mod de administrare

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

4.3 Contraindicații

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

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

Administrarea concomitentă cu următoarele medicamente, datorită riscului de apariție a unor reacții adverse grave și/sau care pot pune viața în pericol sau de pierdere a răspunsului virusologic și posibila apariție a rezistenței la Stribild (vezi pct. 4.5):

- antagoniști ai receptorilor alfa-1 adrenergici: alfuzosin
- antiaritmice: amiodaronă, chinidină
- anticonvulsivante: carbamazepină, fenobarbital, fenitoină
- medicamente utilizate în infecțiile cu micobacterii: rifampicină
- derivați de ergot: dihidroergotamină, ergometrină, ergotamină
- medicamente pentru motilitatea gastro-intestinală: cisapridă
- medicamente din plante: sunătoare (*Hypericum perforatum*)
- inhibitori ai HMG Co-A reductazei: lovastatină, simvastatină
- neuroleptice: pimozidă
- inhibitori ai PDE-5: sildenafil pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare

- sedative/hipnotice: midazolam administrat oral, triazolam

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pacienții trebuie informați că tratamentul antiretroviral nu vindecă infecția cu HIV și că pe durata tratamentului cu Stribild există în continuare riscul de transmitere a infecției cu HIV altor persoane, prin contact sexual sau contaminare cu sânge. Trebuie luate în continuare măsurile de precauție necesare pentru a preveni transmiterea infecției cu HIV.

Administrarea concomitentă cu alte medicamente

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

Stribild nu trebuie administrat concomitent cu alte medicamente care conțin tenofovir disoproxil (sub formă de fumarat), lamivudină sau adefovir dipivoxil, medicamente utilizate pentru tratarea infecției cu virusul hepatitic B.

Cerințe privind contracepția

Pacientele aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze fie o metodă hormonală de contracepție care conține cel puțin 30 μg etinilestradiol și care conține norgestimat ca sursă de progestogen, fie o metodă contraceptivă eficientă alternativă (vezi pct. 4.5 și 4.6). Administrarea concomitentă de Stribild și contraceptive orale care conțin alți progestogeni decât norgestimat nu a fost studiată și, prin urmare, trebuie evitată.

Infecții oportuniste

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

Efecte asupra funcției renale

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

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

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

Înainte de inițierea tratamentului cu Stribild

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

În timpul tratamentului cu Stribild

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

Cobicistatul inhibă secreția tubulară a creatininei și poate determina creșteri modeste ale valorilor creatininei serice și scăderi modeste ale valorilor clearance-ului creatininei (vezi pct. 4.8). Pacienții care prezintă o creștere confirmată a creatininei serice de peste 26,5 μmol/l (0,3 mg/dl) față de valoarea inițială trebuie monitorizați cu atenție din punct de vedere al siguranței renale.

Dacă valoarea fosfatului seric este < 0,48 mmol/l (1,5 mg/dl) sau clearance-ul creatininei scade la < 70 ml/min, funcția renală trebuie reevaluată într-o săptămână, incluzând analiza concentrațiilor de glucoză și potasiu din sânge și a glucozuriei (vezi pct. 4.8). Se recomandă întreruperea tratamentului cu Stribild la pacienții cu o valoare a clearance-ului creatininei care scade până la < 70 ml/min în timpul tratamentului, cu excepția cazului în care se consideră că beneficiul potențial al acestei asocieri de substanțe antiretrovirale pentru fiecare pacient în parte depășește posibilele riscuri ale continuării terapiei.

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

Utilizarea concomitentă cu medicamente nefrotoxice

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

Conversia tratamentului

Atunci când se face conversia tratamentului pacienților cu metabolizare redusă prin intermediul CYP2B6, de la o schemă de tratament care conține efavirenz, la Stribild, există potențialul expunerii mai reduse la elvitegravir, datorită inducerii CYP3A de către efavirenz. La acești pacienți se recomandă monitorizarea încărcăturii virale în prima lună după conversia tratamentului către utilizarea Stribild.

Efecte la nivelul osului

În studiul de fază 3 GS-US-236-0103, scăderile procentuale medii ale densității minerale osoase (DMO) de la momentul inițial la săptămâna 48 au fost comparabile între grupul de pacienți tratați cu Stribild (n = 54) și cel tratat cu atazanavir potențat cu ritonavir (ATV/r) plus emtricitabină/fumarat de tenofovir disoproxil (FTC/TDF) (n = 66) la nivelul coloanei vertebrale lombare (-2,6% față de -3,3%, respectiv) și la nivelul șoldului (-3,1% față de -3,9%, respectiv). În studiile de fază 3 GS-US-236-0102 și GS-US-236-0103, au apărut fracturi osoase la 9 subiecți (1,3%) din grupul tratat cu Stribild, la 6 subiecți (1,7%) din grupul tratat cu efavirenz/emtricitabină/fumarat de tenofovir disoproxil (EFV/FTC/TDF) și la 6 subiecți (1,7%) din grupul tratat cu ATV/r+FTC/TDF.

Într-un studiu clinic controlat de 144 săptămâni, care a comparat administrarea de fumarat de tenofovir disoproxil cu administrarea de stavudină în asociere cu lamivudină și efavirenz la pacienți netratați anterior cu medicamente antiretrovirale, au fost observate mici reduceri ale DMO la nivelul șoldului și coloanei vertebrale în ambele grupuri de tratament. Reducerea DMO la nivelul coloanei vertebrale și modificările biomarkerilor osoși față de momentul inițial au fost semnificativ mai mari în grupul de tratament cu fumarat de tenofovir disoproxil la 144 săptămâni. Reducerea DMO la nivelul șoldului a fost semnificativ mai mare în acest grup până la 96 săptămâni. Cu toate acestea, nu s-a constatat un risc crescut de fracturi și nu au fost evidențiate anomalii osoase clinic relevante în cursul celor 144 săptămâni de studiu.

Anomaliile osoase (care contribuie ocazional la apariția fracturilor) pot fi asociate cu tubulopatie renală proximală (vezi pct. 4.8). Dacă sunt suspectate anomalii osoase, pacientul trebuie să se prezinte la medic.

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

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

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

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

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

Afecțiuni hepatice

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

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

Acidoza lactică

Acidoza lactică, de obicei asociată cu steatoza hepatică, a fost observată la utilizarea analogilor nucleozidici. Simptomele incipiente (hiperlactemie simptomatică) includ simptome digestive benigne (greață, vărsături și dureri abdominale), stare de rău general, inapetență, pierdere în greutate, simptome respiratorii (respirație rapidă și/sau profundă) sau simptome neurologice (inclusiv hipotonie musculară). Acidoza lactică are o rată ridicată de mortalitate și se poate asocia cu pancreatita, insuficiența hepatică sau insuficiența renală. În general, acidoza lactică a apărut după câteva sau mai multe luni de tratament.

Tratamentul cu analogi nucleozidici trebuie întrerupt în cazul în care apar hiperlactemie simptomatică și acidoză metabolică/lactică, hepatomegalie progresivă sau creșteri rapide ale valorilor aminotransferazei serice.

Se impune prudență în cazul prescrierii analogilor nucleozidici la orice pacient (în special la femeile obeze) cu hepatomegalie, hepatită sau cu alți factori de risc cunoscuți pentru afectarea hepatică și steatoza hepatică (inclusiv anumite medicamente și consumul de alcool etilic). Pacienții cu infecție concomitentă cu virusul hepatitic C și tratați cu interferon alfa și ribavirină pot prezenta un risc deosebit.

Pacienții cu risc crescut trebuie supravegheați cu atenție.

Lipodistrofia

TARC a fost asociat cu redistribuirea țesutului adipos din organism (lipodistrofie) la pacienții cu HIV. Până în prezent, nu se cunosc consecințele pe termen lung ale acestor evenimente. Mecanismul care determină apariția acestor evenimente nu este complet elucidat. S-au emis ipoteze privind existența unei legături între lipomatoza viscerală și inhibitorii de protează, precum și între lipoatrofie și inhibitorii nucleozidici de reverstranscriptază. Un risc mai ridicat de lipodistrofie a fost asociat cu factori individuali, cum este vârsta înaintată, și cu factori care țin de medicament, cum sunt o durată mai lungă a tratamentului antiretroviral și tulburările metabolice asociate. Examenul clinic trebuie să includă evaluarea semnelor fizice de redistribuire a țesutului adipos. Se impune evaluarea atentă a valorilor lipidelor serice și ale glicemiei, determinate în condiții de repaus alimentar. Tulburările lipidice trebuie tratate în funcție de necesitățile clinice (vezi pct. 4.8).

Tenofovir este similar, din punct de vedere structural, analogilor nucleozidici, de aceea, riscul de lipodistrofie nu poate fi exclus. Cu toate acestea, datele clinice, obținute pe parcursul a 144 săptămâni la pacienți netratați anterior cu medicamente antiretrovirale, indică faptul că riscul de lipodistrofie a fost mai scăzut la pacienții tratați cu fumarat de tenofovir disoproxil față de pacienții tratați cu stavudină administrată împreună cu lamivudină și efavirenz.

Disfuncția mitocondrială

S-a demonstrat că analogii nucleozidici și nucleotidici provoacă *in vitro* și *in vivo* leziuni mitocondriale în grade variabile. Au fost raportate cazuri de disfuncție mitocondrială la copii HIV-seronegativi expuși la analogi nucleozidici *in utero* și/sau postnatal. Principalele reacții adverse observate sunt tulburările hematologice (anemie, neutropenie), tulburări metabolice (hiperlactatemie, hiperlipazemie). Aceste evenimente sunt adesea tranzitorii. S-au înregistrat și unele tulburări neurologice cu debut tardiv (hipertonie, convulsii, comportament anormal). Până în prezent, nu se știe dacă tulburările neurologice sunt tranzitorii sau permanente. Orice copil expus *in utero* la analogi nucleozidici și nucleotidici, chiar și copiii HIV-seronegativi, trebuie urmărit clinic și prin analize de laborator și trebuie investigat complet pentru posibile disfuncții mitocondriale, în caz de apariție a semnelor sau simptomelor relevante. Aceste constatări nu afectează recomandările curente la nivel național privind utilizarea tratamentului antiretroviral de către femeile gravide pentru prevenirea transmisiei verticale a infecției cu HIV.

Sindromul reactivării imune

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

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

Osteonecroza

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

Vârșnici

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

Excipienți

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

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

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

Administrarea concomitentă de Stribild și medicamente metabolizate în principal de CYP3A sau CYP2D6 sau care sunt substraturi ale gp-P, BCRP, OATP1B1 sau OATP1B3 poate determina creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale respectivelor medicamente, ceea ce poate amplifica sau prelungi efectul terapeutic și reacțiile adverse ale acestor medicamente (vezi Asocieri contraindicate și pct. 4.3).

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

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

Asocieri contraindicate

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

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

Asocieri nerecomandate

Medicamente eliminate pe cale renală

Deoarece emtricitabina și tenofovirul sunt eliminate în principal pe cale renală, administrarea concomitentă de Stribild și alte medicamente care scad funcția renală sau sunt în competiție pentru

secreția tubulară activă (de exemplu cidofovir) poate determina creșterea concentrațiilor serice de emtricitabină, tenofovir și/sau medicamente administrate concomitent.

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

Alte interacțiuni

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

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

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament Modificarea procentuală medie a ASC, C _{max} , C _{min} ¹	Recomandări privind administrarea concomitentă de Stribild
ANTIINFECȚIOASE		
Antifungice		
Ketoconazol (200 mg de două ori pe zi)/Elvitegravir (150 mg o dată pe zi) ²	Elvitegravir: ASC: ↑ 48% C _{min} : ↑ 67% C _{max} : ↔ Concentrațiile de ketoconazol și/sau cobicistat pot crește în cazul administrării concomitente de Stribild.	În cazul administrării concomitente de Stribild, doza zilnică maximă de ketoconazol nu trebuie să depășească 200 mg pe zi. Administrarea concomitentă trebuie făcută cu precauție; se recomandă monitorizarea clinică în timpul administrării concomitente.
Itraconazol ³ Voriconazol ³ Posaconazol ³ Fluconazol	Nu a fost studiată interacțiunea cu niciuna dintre componentele Stribild. Concentrațiile de itraconazol, fluconazol și posaconazol pot crește în cazul administrării concomitente de cobicistat. Concentrațiile de voriconazol pot crește sau scădea în cazul administrării concomitente de Stribild.	În cazul administrării concomitente de Stribild se recomandă monitorizarea clinică. În cazul administrării concomitente de Stribild, doza zilnică maximă de itraconazol nu trebuie să depășească 200 mg pe zi. Se recomandă evaluarea raportului beneficiu/risc pentru a justifica utilizarea concomitentă de voriconazol și Stribild.

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament Modificarea procentuală medie a ASC, C _{max} , C _{min} ¹	Recomandări privind administrarea concomitentă de Stribild
Medicamente utilizate în infecțiile cu micobacterii		
Rifabutină (150 mg o dată pe zi)/Elvitegravir (150 mg o dată pe zi)/Cobicistat (150 mg o dată pe zi)	<p>Administrarea concomitentă de rifabutină, un inductor potent al CYP3A, poate determina scăderi semnificative ale concentrațiilor plasmatice de cobicistat și elvitegravir, ceea ce poate conduce la pierderea efectului terapeutic și apariția rezistenței.</p> <p>Rifabutină: ASC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>25-O-dezacetil-rifabutină ASC: ↑ 525% C_{min}: ↑ 394% C_{max}: ↑ 384%</p> <p>Elvitegravir: ASC: ↓ 21% C_{min}: ↓ 67% C_{max}: ↔</p>	<p>Nu se recomandă administrarea concomitentă de Stribild și rifabutină. Dacă este necesară administrarea concomitentă, doza recomandată de rifabutină este de 150 mg de 3 ori pe săptămână, în zilele prestabilite (de exemplu luni-miercuri-vineri).</p> <p>Se anticipează o creștere a expunerii la dezacetil-rifabutină și de aceea se impune monitorizarea frecventă, pentru a detecta apariția reacțiilor adverse la rifabutină, incluzând neutropenia și uveita. Nu a fost studiată o reducere suplimentară a dozei de rifabutină. Trebuie avut în vedere că este posibil ca o doză de 150 mg de două ori pe săptămână să nu furnizeze o expunere optimă la rifabutină, asociindu-se astfel cu riscul de apariție a rezistenței la rifamicină și eșecul tratamentului.</p>
Inhibitori de protează VHC		
Boceprevir Telaprevir	Nu a fost studiată interacțiunea cu niciuna dintre componentele Stribild.	Nu se recomandă administrarea concomitentă de Stribild.
Antibiotice macrolide		
Claritromicină	<p>Nu a fost studiată interacțiunea cu niciuna dintre componentele Stribild.</p> <p>Concentrațiile de claritromicină și/sau cobicistat pot fi modificate în cazul administrării concomitente de Stribild.</p>	Nu este necesară ajustarea dozelor de claritromicină la pacienții cu funcție renală normală sau insuficiență renală ușoară (ClCr 60-90 ml/min). Se recomandă monitorizarea clinică la pacienții cu ClCr < 90 ml/min. La pacienții cu ClCr < 60 ml/min, trebuie avută în vedere administrarea altor antibiotice.
Telitromicină	<p>Nu a fost studiată interacțiunea cu niciuna dintre componentele Stribild.</p> <p>Concentrațiile de telitromicină și/sau cobicistat pot fi modificate în cazul administrării concomitente de Stribild.</p>	În cazul administrării concomitente de Stribild se recomandă monitorizarea clinică.

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament Modificarea procentuală medie a ASC, C _{max} , C _{min} ¹	Recomandări privind administrarea concomitentă de Stribild
GLUCOCORTICOIZI		
Corticosteroizi administrați pe cale inhalatorie/nazală		
Fluticazonă	Nu a fost studiată interacțiunea cu niciuna dintre componentele Stribild. Utilizarea concomitentă de propionat de fluticazonă pe cale inhalatorie sau nazală și Stribild poate determina creșteri ale concentrațiilor plasmatice de fluticazonă, ceea ce poate conduce la scăderea concentrațiilor serice de cortizol.	Administrarea concomitentă trebuie făcută cu precauție; se recomandă monitorizarea clinică în timpul administrării concomitente cu Stribild.
ANTIACIDE		
Suspensie antiacidă conținând magneziu/aluminiu (doză unică de 20 ml)/Elvitegravir (doză unică de 50 mg)/Ritonavir (doză unică de 100 mg)	Elvitegravir (suspensie antiacidă după ± 2 ore): ASC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Elvitegravir (administrare simultană): ASC: ↓ 45% C _{min} : ↓ 41% C _{max} : ↓ 47%	Concentrațiile plasmatice de elvitegravir sunt mai scăzute în cazul administrării de antiacide, datorită formării de complexe la nivel local, în tractul gastro-intestinal și nu datorită modificărilor pH-ului gastric. Se recomandă ca între administrarea de Stribild și administrarea medicamentului antiacid să existe un interval de cel puțin 4 ore. Pentru informații cu privire la alte medicamente utilizate pentru diminuarea acidității (de exemplu antagoniști ai receptorilor H ₂ și inhibitori ai pompei de protoni) vezi Studii efectuate cu alte medicamente.
SUPLIMENTE ALIMENTARE		
Suplimente cu multivitamine	Nu a fost studiată interacțiunea cu niciuna dintre componentele Stribild.	Deoarece nu se poate exclude efectul formării de complexe cationice pentru elvitegravir la administrarea concomitentă de Stribild cu suplimente cu multivitamine, se recomandă separarea administrării Stribild de cea a suplimentelor cu multivitamine printr-un interval de timp de cel puțin 4 ore.
ANTIDIABETICE ORALE		
Metformin	Nu a fost studiată interacțiunea cu niciuna dintre componentele Stribild. Cobicistatul inhibă reversibil MATE1, iar concentrațiile de metformin pot crește în cazul administrării concomitente cu Stribild.	Se recomandă monitorizarea cu atenție a pacienților și ajustarea dozelor de metformin la pacienții care iau Stribild.

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament Modificarea procentuală medie a ASC, C _{max} , C _{min} ¹	Recomandări privind administrarea concomitentă de Stribild
ANALGEZICE DE TIP NARCOTIC		
Metadonă/Elvitegravir/Cobicistat	Metadonă: ASC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Cobicistat: ASC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Elvitegravir: ASC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Nu este necesară ajustarea dozelor de metadonă.
Metadonă/Fumarat de tenofovir disoproxil	Metadonă: ASC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir: ASC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	
Buprenorfină/Naloxonă/Elvitegravir/Cobicistat	Buprenorfină: ASC: ↑ 35% C _{min} : ↑ 66% C _{max} : ↑ 12% Naloxonă: ASC: ↓ 28% C _{max} : ↓ 28% Cobicistat: ASC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Elvitegravir: ASC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Nu este necesară ajustarea dozelor de buprenorfină/naloxonă.

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

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament Modificarea procentuală medie a ASC, C _{max} , C _{min} ¹	Recomandări privind administrarea concomitentă de Stribild
ANTAGONIȘTI AI RECEPTORILOR PENTRU ENDOTELINĂ		
Bosentan	Nu a fost studiată interacțiunea cu niciuna dintre componentele Stribild. Administrarea concomitentă cu Stribild poate determina scăderea expunerilor la elvitegravir și/sau cobicicistat, pierderea efectului terapeutic și apariția rezistenței.	Poate fi luată în considerare administrarea altor antagoniști ai receptorilor pentru endotelină.
ANTICOAGULANTE		
Warfarină	Nu a fost studiată interacțiunea cu niciuna dintre componentele Stribild. Concentrațiile de warfarină pot fi afectate în cazul administrării concomitente de Stribild.	Se recomandă monitorizarea valorilor raportului normalizat internațional (INR) în cazul administrării concomitente de Stribild. Monitorizarea valorilor INR trebuie să continue în primele săptămâni după încetarea tratamentului cu Stribild.
Dabigatran	Nu a fost studiată interacțiunea cu niciuna dintre componentele Stribild. Concentrațiile de dabigatran pot crește în cazul administrării concomitente de Stribild.	Se recomandă monitorizarea clinică în cazul administrării dabigatran concomitent cu inhibitori ai gp-P. O analiză de coagulare contribuie la identificarea pacienților cu risc crescut de hemoragie din cauza expunerii crescute la dabigatran.
BETA-AGONIȘTI ADMINISTRAȚI PE CALE INHALATORIE		
Salmeterol	Nu a fost studiată interacțiunea cu niciuna dintre componentele Stribild. Administrarea concomitentă cu Stribild poate determina creșteri ale concentrațiilor plasmatiche de salmeterol, care se asociază cu posibilitatea de apariție a unor reacții adverse grave și/sau care pun viața în pericol.	Nu se recomandă administrarea concomitentă de salmeterol și Stribild.
INHIBITORI AI HMG CO-A REDUCTAZEI		
Rosuvastatină (doză unică de 10 mg)/Elvitegravir (doză unică de 150 mg)/Cobicicistat (doză unică de 150 mg)	Elvitegravir: ASC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Rosuvastatină: ASC: ↑ 38% C _{min} : Nu este cazul C _{max} : ↑ 89%	Concentrațiile de rosuvastatină cresc temporar în cazul administrării împreună cu elvitegravir și cobicicistat. Nu sunt necesare modificări ale dozelor în cazul administrării concomitente de rosuvastatină și Stribild.

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament Modificarea procentuală medie a ASC, C _{max} , C _{min} ¹	Recomandări privind administrarea concomitentă de Stribild
Atorvastatină Pitavastatină	Nu a fost studiată interacțiunea cu niciuna dintre componentele Stribild. Concentrațiile de atorvastatină și pitavastatină pot crește în cazul administrării concomitente de elvitegravir și cobicistat.	Nu se recomandă administrarea de atorvastatină concomitent cu Stribild. Dacă administrarea de atorvastatină este considerată absolut necesară, trebuie administrată cea mai mică doză posibilă, fiind necesară monitorizarea atentă în ceea ce privește siguranța. Administrarea de Stribild concomitent cu pitavastatină trebuie făcută cu precauție.
Pravastatină Fluvastatină	Nu a fost studiată interacțiunea cu niciuna dintre componentele Stribild. Se anticipează creșterea temporară a concentrațiilor acestor inhibitori ai HMG Co-A reductazei în cazul administrării concomitente de elvitegravir și cobicistat.	Nu sunt necesare modificări ale dozelor în cazul administrării concomitente de Stribild.
Lovastatină Simvastatină	Nu a fost studiată interacțiunea cu niciuna dintre componentele Stribild.	Administrarea de Stribild concomitent cu lovastatină și simvastatină este contraindicată (vezi pct. 4.3).
INHIBITORI AI FOSFODIESTERAZEI DE TIP 5 (PDE-5)		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Nu a fost studiată interacțiunea cu niciuna dintre componentele Stribild. Inhibitorii de PDE-5 sunt metabolizați în principal de CYP3A. Administrarea concomitent cu Stribild poate determina creșteri ale concentrațiilor plasmatice de sildenafil și tadalafil, ceea ce poate conduce la apariția de reacții adverse asociate inhibitorilor de PDE-5.	Este contraindicată administrarea concomitentă de Stribild și sildenafil pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare. Trebuie luate precauții, incluzând luarea în considerare a reducerii dozelor, în cazul administrării concomitente de Stribild și tadalafil pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare. Pentru tratamentul disfuncției erectile, se recomandă administrarea unei doze unice de sildenafil de maximum 25 mg în interval de 48 ore, de vardenafil de maximum 2,5 mg în interval de 72 ore sau de tadalafil de maximum 10 mg în interval de 72 ore, concomitent cu Stribild.
ANTIDEPRESIVE		
Escitalopram Trazodonă	Nu a fost studiată interacțiunea cu niciuna dintre componentele Stribild. Concentrațiile de trazodonă pot crește în cazul administrării concomitente de cobicistat.	Se recomandă titrarea cu atenție a dozelor de antidepressive și monitorizarea răspunsului la acestea.

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament Modificarea procentuală medie a ASC, C _{max} , C _{min} ¹	Recomandări privind administrarea concomitentă de Stribild
IMUNOSUPRESIVE		
Ciclosporină Sirolimus Tacrolimus	Nu a fost studiată interacțiunea cu niciuna dintre componentele Stribild. Concentrațiile acestor medicamente imunosupresive pot crește în cazul administrării concomitente de cobicistat.	În cazul administrării concomitente de Stribild se recomandă monitorizarea terapiei.
SEDATIVE/HIPNOTICE		
Buspironă Clorazepat Diazepam Estazolam Flurazepam Midazolam administrat pe cale orală Triazolam Zolpidem	Nu a fost studiată interacțiunea cu niciuna dintre componentele Stribild. Midazolam și triazolam sunt metabolizate în principal de CYP3A. Administrarea concomitentă cu Stribild poate determina creșteri ale concentrațiilor plasmatiche ale acestor medicamente, care se asociază cu posibilitatea apariției de reacții adverse grave și/sau care pun viața în pericol.	Este contraindicată administrarea concomitentă de Stribild și midazolam pe cale orală sau triazolam (vezi pct. 4.3). În cazul administrării altor sedative/hipnotice, poate fi necesară reducerea dozelor și se recomandă monitorizarea concentrațiilor.
ANTIGUTOASE		
Colchicină	Nu a fost studiată interacțiunea cu niciuna dintre componentele Stribild. Administrarea concomitentă cu Stribild poate determina creșteri ale concentrațiilor plasmatiche ale acestui medicament.	Pot fi necesare reduceri ale dozelor de colchicină. Stribild nu trebuie administrat concomitent cu colchicină la pacienți cu insuficiență renală sau hepatică.

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

² Aceste studii au fost efectuate cu elvitegravir potențat cu ritonavir.

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

⁴ Acest studiu a fost efectuat cu Stribild.

Studii efectuate cu alte medicamente

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

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă / contracepția la bărbați și femei

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

Sarcina

Datele provenite din utilizarea Stribild la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Totuși, un număr moderat de date (între 300 și 1000 sarcini expuse) provenite de la femeile gravide nu au evidențiat malformații sau efecte toxice fetale/neonatale asociate cu administrarea de emtricitabină și fumarat de tenofovir disoproxil.

Studiile la animale nu au evidențiat existența unor efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte ale elvitegravirului, cobicistatului, emtricitabinei și fumaratului de tenofovir disoproxil asupra sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, nașterii sau dezvoltării post-natale (vezi pct. 5.3).

Stribild poate fi utilizat în timpul sarcinii numai dacă beneficiul potențial justifică riscul posibil.

Alăptarea

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

Pentru a evita transmiterea infecției cu HIV la copil, se recomandă ca femeile infectate cu HIV să nu-și alăpteze copiii în nicio împrejurare.

Fertilitatea

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

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

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Totuși, pacienții trebuie informați că s-a observat apariția amețelilor în timpul tratamentului cu Stribild.

4.8 Reacții adverse

Sumarul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse raportate, considerate posibil sau probabil asociate tratamentului cu Stribild au fost greața (16%) și diareea (12%) (date cumulate din studiile clinice de fază 3 GS-US-236-0102 și GS-US-236-0103, până la 48 săptămâni).

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

Acidoza lactică, hepatomegalia severă cu steatoză și lipodistrofia sunt asociate cu administrarea fumaratului de tenofovir disoproxil și a emtricitabinei (vezi pct. 4.4 și 4.8, Descrierea reacțiilor adverse selectate).

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

Sumarul, sub formă de tabel, al reacțiilor adverse

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

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

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

<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:</i>	
Foarte frecvente:	astenie ¹
Frecvente:	dureri ¹ , oboseală

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

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

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

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

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

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Insuficiență renală

În studiile clinice efectuate cu Stribild timp de 48 săptămâni (n = 701), 6 (0,9%) subiecți din grupul tratat cu Stribild și 1 (0,3%) subiect din grupul tratat cu atazanavir potențat cu ritonavir (ATV/r) plus combinația cu doză fixă de emtricitabină/fumarat de tenofovir disoproxil (FTC/TDF) au întrerupt administrarea medicamentului de studiu din cauza unei reacții adverse renale. Tipurile de reacții adverse renale observate la administrarea Stribild au fost în concordanță cu experiența anterioară cu fumarat de tenofovir disoproxil. La patru (0,6%) dintre subiecții la care s-a administrat Stribild s-au observat valori ale analizelor de laborator sugestive pentru tubulopatia proximală, ceea ce a impus întreruperea administrării Stribild. Doi dintre cei patru subiecți prezentau insuficiență renală (valoarea estimată a clearance-ului creatininei sub 70 ml/min) la momentul inițial. După întreruperea administrării de Stribild, valorile analizelor de laborator ale celor 4 subiecți la care s-a evidențiat tubulopatia proximală s-au ameliorat fără consecințe clinice, însă nu au revenit complet la normal la toți subiecții (vezi pct. 4.4).

S-a demonstrat că cobicistatul, une dintre componentele Stribild, determină scăderi ale valorilor estimate ale clearance-ului creatininei, datorită inhibării secreției tubulare de creatinină, fără afectarea funcției glomerulare renale. În studiile GS-US-236-0102 și GS-US-236-0103, scăderile valorilor estimate ale clearance-ului creatininei au fost observate la inițierea tratamentului cu Stribild, după care s-au stabilizat. Modificarea medie a ratei de filtrare glomerulară estimate (RFG_e) prin metoda Cockcroft-Gault, după 48 săptămâni de tratament, a fost de $-13,9 \pm 14,9$ ml/min pentru Stribild, $-1,6 \pm 16,5$ ml/min pentru EFV/FTC/TDF și $-9,3 \pm 15,8$ ml/min pentru ATV/r+FTC/TDF.

Interacțiune cu didanozină

Stribild nu trebuie administrat împreună cu alte substanțe antiretrovirale. Totuși, în cazul inițierii tratamentului cu Stribild la pacienții care au luat anterior didanozină sau al întreruperii tratamentului cu Stribild și trecerii la un regim terapeutic care include didanozină, poate exista o perioadă scurtă în care să apară concentrații plasmatică măsurabile de didanozină și tenofovir. Rețineți că administrarea concomitentă de fumarat de tenofovir disoproxil și didanozină nu este recomandată, deoarece determină o creștere cu 40-60% a expunerii sistemice la didanozină, ceea ce poate crește riscul reacțiilor adverse asociate didanozinei. Rar, au fost raportate cazuri de pancreatită și acidoză lactică, uneori cu evoluție letală.

Lipide, lipodistrofie și tulburări metabolice

TARC a fost asociat cu tulburări metabolice cum sunt hipertrigliceridemie, hipercolesterolemie, rezistență la insulină, hiperglicemie și hiperlactatemie (vezi pct. 4.4).

TARC a fost asociat cu redistribuirea țesutului adipos din organism (lipodistrofie) la pacienții cu HIV, incluzând pierderea țesutului adipos subcutanat periferic și facial, acumularea de țesut adipos la nivel

intraabdominal și visceral, hipertrofie mamară și acumulare de țesut adipos în zona dorsocervicală („ceafă de bizon”) (vezi pct. 4.4).

Sindromul reactivării imune

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

Osteonecroză

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

Acidoza lactică și hepatomegalia severă cu steatoză

Acidoza lactică, de obicei asociată cu steatoză hepatică, a fost raportată în cazul utilizării analogilor nucleozidici. Tratamentul cu analogi nucleozidici trebuie întrerupt în cazul în care apar hiperlactatemie simptomatică și acidoză metabolică/lactică, hepatomegalie progresivă sau creșteri rapide ale valorilor aminotransferazei serice (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Datele disponibile privind siguranța la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani sunt insuficiente. Nu se recomandă utilizarea Stribild la această grupă de pacienți (vezi pct. 4.2).

Alt(e) grup(e) special(e) de pacienți

Vârstnici

Stribild nu a fost studiat la pacienți cu vârsta peste 65 ani. Din cauza probabilității crescute ca funcția renală să fie diminuată la pacienții vârstnici, se impune precauție în cazul administrării Stribild la pacienții vârstnici (vezi pct. 4.4).

Pacienți cu insuficiență renală

Deoarece fumaratul de tenofovir disoproxil poate provoca toxicitate renală, se recomandă monitorizarea atentă a funcției renale la orice pacient cu insuficiență renală, căruia i se administrează Stribild (vezi pct. 4.2, 4.4 și 5.2).

Exacerbări ale hepatitei după întreruperea tratamentului

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

4.9 Supradozaj

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

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

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Mecanism de acțiune și efecte farmacodinamice

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

Cobicistat este un inhibitor selectiv al enzimelor subfamiliei CYP3A a citocromului P450; cobicistatul inhibă mecanismul de acțiune al acestor enzime. Inhibarea de către cobicistat a metabolismului mediat de CYP3A amplifică expunerea sistemică la medicamente care sunt substraturi pentru CYP3A, cum ar fi elvitegravirul; biodisponibilitatea unor asemenea medicamente este limitată, iar timpul de înjumătățire este redus datorită metabolizării mediate de CYP3A.

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

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

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

Activitate antivirală *in vitro*

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

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

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

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

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

Rezistența

În culturi de celule

Rezistența la emtricitabină sau tenofovir a fost observată *in vitro* și în HIV-1 la unii pacienți, din cauza apariției substituției M184V sau M184I, care determină rezistența la emtricitabină, la nivelul reverstranscriptazei sau a substituției K65R, care determină rezistența la tenofovir, la nivelul reverstranscriptazei. Virusurile rezistente la emtricitabină, care prezintă mutația M184V/I, au demonstrat rezistență încrucișată la lamivudină, dar și-au menținut sensibilitatea la didanozină, stavudină, tenofovir și zidovudină. Mutația K65R poate fi de asemenea selectată de abacavir, stavudină sau didanozină, având ca rezultat o sensibilitate scăzută la aceste medicamente, precum și la lamivudină, emtricitabină și tenofovir. Administrarea de fumarat de tenofovir disoproxil trebuie evitată la pacienții infectați cu HIV-1 care prezintă mutația K65R.

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

În culturi de celule au fost selectate tulpini de HIV-1 cu sensibilitate redusă la elvitegravir. Sensibilitatea redusă la elvitegravir s-a asociat cel mai frecvent cu mutațiile T66I, E92Q și Q148R la nivelul integrazei. Alte mutații la nivelul integrazei observate în urma selecției pe culturi de celule au inclus H51Y, F121Y, S147G, S153Y, E157Q și R263K. HIV-1 împreună cu mutațiile T66A/K, Q148H/K și N155H selectate de raltegravir au demonstrat rezistență încrucișată la elvitegravir.

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

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

La pacienți netratați anterior

Într-o analiză cumulată a datelor provenind de la pacienți netratați anterior cu medicamente antiretrovirale, la care s-a administrat Stribild în studiile de fază 3 GS-US-236-0102 și GS-US-236-0103, genotiparea și fenotiparea fost efectuate pe tulpinile HIV-1 izolate din plasma tuturor pacienților viremici, având ARN HIV-1 > 400 copii/ml în momentul eșecului virusologic, în săptămâna 48 sau la întreruperea tratamentului în perioada inițială. În săptămâna 48 s-a observat prezența uneia sau a mai multor substituții primare asociate cu rezistența la elvitegravir, emtricitabină sau tenofovir, pentru HIV-1 la 13 din cei 25 pacienți cu date genotipice evaluabile, provenite de la tulpini izolate la inițierea studiului și în caz de eșec al tratamentului cu Stribild, (1,9%, 13/701 pacienți). Cel mai frecvent observate mutații ale HIV-1 au fost M184V/I (n = 12) și K65R (n = 4) la nivelul reverstranscriptazei, E92Q (n = 8), Q148R (n = 3), N155H (n = 3) și T66I (n = 2) la nivelul integrazei. Alte mutații apărute la nivelul integrazei, în plus față de o mutație primară asociată cu rezistența la ITCI, au fost H51Y, L68V, G140C, E157Q și S153A; fiecare dintre aceste mutații a fost observată într-un singur caz. Tulpinile HIV-1 izolate de la pacienți la care a eșuat tratamentul și la care a apărut rezistență (10 din 12 cu date pentru ambele gene) la elvitegravir, au apărut mutații atât la emtricitabină, cât și la elvitegravir. În analizele fenotipice ale HIV-1 de la 25 pacienți efectuate la populația la care s-a efectuat analizat rezistenței, 11 pacienți (44%) au prezentat tulpini de HIV-1 cu sensibilitate redusă la elvitegravir, 12 pacienți (48%) au prezentat tulpini izolate de HIV-1 cu sensibilitate redusă la emtricitabină, iar 2 pacienți (8%) au prezentat tulpini izolate de HIV-1 cu sensibilitate redusă la tenofovir.

În studiul GS-US-236-0103, la momentul inițial, 27 pacienți tratați cu Stribild au prezentat HIV-1 cu mutația K103N la nivelul reverstranscriptazei, asociată INNRT; succesul virusologic observat la acești pacienți a fost similar celui observat în populația globală (89%), fără să apară rezistență la elvitegravir, emtricitabină sau tenofovir a tulpinilor lor HIV-1.

Experiență clinică

La pacienți infectați cu HIV-1, netratați anterior

Eficacitatea Stribild se bazează pe analiza datelor obținute după 48 săptămâni de tratament, provenite din 2 studii randomizate, în regim dublu-orb, controlate cu comparator activ, de fază 3, GS-US-236-0102 și GS-US-236-0103, efectuate la pacienți infectați cu HIV-1, netratați anterior (n = 1408).

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

Pentru ambele studii, GS-US-236-0102 și GS-US-236-0103, caracteristicile pacienților la inițierea studiilor și rezultatele după 48 săptămâni de tratament sunt prezentate în Tabelul 3 și respectiv Tabelul 4.

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

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

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

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

	Studiul GS-US-236-0102		Studiul GS-US-236-0103	
	Stribild n = 348	EFV/FTC/TDF n = 352	Stribild n = 353	ATV/r + FTC/TDF n = 355
Succes virusologic ARN HIV-1 < 50 copii/ml	88%	84%	90%	87%
Diferența între tratamente	3,6% (ÎI 95% = -1,6%; 8,8%)		3,0% (ÎI 95% = -1,9%; 7,8%)	
Eșec virusologic^b	7%	7%	5%	5%
Fără date virusologice la intervalul de evaluare pentru săptămâna 48				
Întreruperea medicamentului de studiu datorită evenimentelor adverse sau decesului ^c	3%	5%	3%	5%
Întreruperea medicamentului de studiu din alte motive și ultima valoare disponibilă a ARN HIV-1 < 50 copii/ml ^d	2%	3%	2%	3%
Absența datelor în intervalul de evaluare, însă urmând tratament cu medicamentul de studiu	0%	0%	0%	0%

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

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

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

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

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

În studiul GS-US-236-0102, creșterea medie a numărului de celule CD4+ de la momentul inițial la săptămâna 48 a fost de 239 celule/mm³ la pacienții tratați cu Stribild și 206 celule/mm³ la pacienții tratați cu EFV/FTC/TDF. În studiul GS-US-236-0103, creșterea medie a numărului de celule CD4+ de la momentul inițial la săptămâna 48 a fost de 207 celule/mm³ la pacienții tratați cu Stribild și 211 celule/mm³ la pacienții tratați cu ATV/r + FTC/TDF.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană a Medicamentului a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Stribild la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul infecției cu HIV-1 (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea orală de Stribild împreună cu alimente la subiecți infectați cu HIV-1, concentrațiile plasmatice maxime au fost atinse la 4 ore după administrarea dozei pentru elvitegravir, la 3 ore după administrarea dozei pentru cobicistat, la 3 ore după administrarea dozei pentru emtricitabină și la 2 ore pentru tenofovir, în urma conversiei rapide a fumaratului de tenofovir disoproxil. Valorile medii ale C_{max} , ASC_{tau} , și $C_{pre-doza}$ (media \pm DS) la starea de echilibru, după administrarea de doze multiple de Stribild la subiecți infectați cu HIV-1, au fost $1,7 \pm 0,39 \mu\text{g/ml}$, $23 \pm 7,5 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ și respectiv $0,45 \pm 0,26 \mu\text{g/ml}$ pentru elvitegravir, ceea ce reprezintă un coeficient de inhibiție de ~ 10 (raportul dintre $C_{pre-doza}$: $Cl_{0,5}$, ajustat pentru legarea de proteine, pentru virusul HIV-1 de tip sălbatic). Valorile medii corespunzătoare ale C_{max} , ASC_{tau} și $C_{pre-doza}$ (media \pm DS) la starea de echilibru au fost $1,1 \pm 0,40 \mu\text{g/ml}$, $8,3 \pm 3,8 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ și $0,05 \pm 0,13 \mu\text{g/ml}$ pentru cobicistat, $1,9 \pm 0,5 \mu\text{g/ml}$, $13 \pm 4,5 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ și $0,14 \pm 0,25 \mu\text{g/ml}$ pentru emtricitabină și $0,45 \pm 0,16 \mu\text{g/ml}$, $4,4 \pm 2,2 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ și $0,1 \pm 0,08 \mu\text{g/ml}$ pentru tenofovir.

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

Distribuție

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

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

Metabolizare

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

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

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

Studiile *in vitro* au stabilit că nici fumaratul de tenofovir disoproxil și nici tenofovirusul nu sunt substraturi pentru enzimele citocromului P450. În plus, la concentrații substanțial crescute (de aproximativ 300 ori) față de cele observate *in vivo*, tenofovirusul nu a inhibat metabolizarea *in vitro* a medicamentelor de către niciuna dintre izoformele majore ale CYP450 uman implicate în metabolizarea medicamentelor (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1 sau CYP1A1/2). Fumaratul de tenofovir disoproxil nu a avut niciun efect asupra izoformelor CYP450, cu excepția CYP1A1/2, pentru care s-a observat o reducere de amplitudine mică (6%), însă semnificativă statistic, a metabolizării unui substrat al CYP1A1/2.

Eliminare

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

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

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

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

Vârștici

Farmacocinetica elvitegravirusului, cobicistatului, emtricitabinei și tenofovirusului nu au fost evaluate la vârștici (cu vârșta peste 65 ani).

Sex

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

Origine etnică

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

Copii și adolescenți

Farmacocinetica elvitegravirusului sau cobicistatului la copii și adolescenți nu au fost complet stabilite. În general, farmacocinetica elvitegravirusului la pacienții copii și adolescenți (cu vârșta cuprinsă între 12

și < 18 ani) și farmacocinetica emtricitabinei la copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 4 luni și 18 ani) sunt similare celor observate la adulți. Expunerea la tenofovir observată la 8 pacienți copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani) cărora li s-au administrat doze orale zilnice de fumarat de tenofovir disoproxil 300 mg (comprimat) a fost similară cu expunerile observate la adulții cărora li s-au administrat doze de 300 mg o dată pe zi.

Insuficiență renală

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

Insuficiență hepatică

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

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

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

5.3 Date preclinice de siguranță

Rezultatul testului de mutagenitate bacteriană (testul Ames), efectuat *in vitro* cu elvitegravir, a fost negativ; de asemenea, rezultatul testului micronucleilor, efectuat *in vivo* la șobolan, cu doze de până la 2000 mg/kg, a fost negativ. Rezultatul testului *in vitro* privind anomalii cromozomiale, efectuat cu elvitegravir, a fost negativ, în caz de activare metabolică; în absența activării metabolice s-a observat un răspuns echivoc.

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

Studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere, efectuate la șobolan și iepure cu cobicistat, nu au evidențiat efecte asupra parametrilor care evaluează împerecherea, fertilitatea, gestația sau dezvoltarea fetală. Cu toate acestea, la șobolan s-au observat creșterea numărului de pierderi post-implantare și

greutate fetală redusă, asociate cu scăderi semnificative ale greutății corporale materne, la doze de 125 mg/kg și zi.

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

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

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

Substanțele active elvitegravir, cobicistat și fumarat de tenofovir disoproxil persistă în mediul înconjurător.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Croscarmeloză sodică

Hidroxipropil celuloză

Lactoză (sub formă de monohidrat)

Stearat de magneziu

Celuloză microcristalină

Dioxid de siliciu

Laurilsulfat de sodiu

Film

Indigo carmin-lac de aluminiu (E132)

Macrogol

Alcool polivinilic

Talc (E553B)

Dioxid de titan (E171)

Oxid galben de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

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

6.5 Natura și conținutul ambalajului

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

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

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Gilead Sciences International Limited
Cambridge
CB21 6GT
Marea Britanie

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

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

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

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

Gilead Sciences Limited
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
Irlanda

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

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

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

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța

Deținătorul autorizației de punere pe piață depune primul raport periodic actualizat privind siguranța pentru acest medicament în termen de 6 luni de la autorizare. Ulterior, deținătorul autorizației de punere pe piață depune pentru acest medicament rapoarte periodice actualizate privind siguranța, conform cerințelor din lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și publicată pe portalul web european privind medicamentele.

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

• Planul de management al riscului (PMR)

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al Autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

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

Dacă depunerea RPAS-ului coincide cu actualizarea PMR-ului, acestea pot fi depuse în același timp.

• Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se asigură că tuturor medicilor care se preconizează că vor prescrie/utiliza Stribild li se furnizează un pachet educațional pentru medic, care conține următoarele:

- I. Rezumatul caracteristicilor produsului
- II. Broșura educațională pentru nivelul renal pentru Stribild, incluzând o riglă culisantă pentru clearance-ul creatininei.

DAPP trebuie fie de comun acord împreună cu autoritatea competentă din fiecare stat membru, asupra conținutului și formatului pachetului educațional medical, înainte de distribuirea acestuia pe teritoriul statului respectiv.

Broșurile educaționale pentru nivelul renal pentru Stribild vor conține următoarele mesaje cheie referitoare la siguranță:

1. Că există un risc crescut de boală renală la pacienții infectați cu HIV, asociat medicamentelor care conțin fumarat de tenofovir disoproxil, cum este Stribild.
2. Că pacienții care au întrerupt anterior tratamentul cu fumarat de tenofovir disoproxil din cauza toxicității renale, nu trebuie tratați cu Stribild.
3. Că trebuie calculată valoarea clearance-ului creatininei și trebuie determinate glucozuria și nivelul proteinelor urinare pentru pacienți, înaintea inițierii tratamentului cu Stribild.
4. Că tratamentul cu Stribild nu trebuie inițiat la pacienții cu o valoare a clearance-ului creatininei sub 70 ml/min.
5. Că se recomandă ca tratamentul cu Stribild să nu fie inițiat la pacienții cu o valoare a clearance-ului creatininei < 90 ml/min, cu excepția cazului în care, după analizarea opțiunilor de tratament, se consideră că Stribild reprezintă tratamentul de elecție, pentru fiecare pacient în parte.
6. Importanța monitorizării periodice a valorilor clearance-ului creatininei, fosfatului seric, glucozuriei și a nivelului proteinelor urinare în timpul terapiei cu Stribild.
7. Programul recomandat pentru monitorizarea funcției renale luând în considerare prezența sau absența unor factori de risc suplimentari pentru insuficiență renală.
8. Că cobicistatul inhibă secreția tubulară a creatininei și poate determina creșteri modeste ale valorilor creatininei serice și scăderi modeste ale valorilor clearance-ului creatininei fără afectarea funcției glomerulare renale.
9. Că pacienții care prezintă o creștere confirmată a creatininei serice de peste 26,5 $\mu\text{mol/l}$ (0,3 mg/dl) față de valoarea inițială trebuie monitorizați cu atenție din punct de vedere al siguranței renale.
10. Că în cazul în care fosfatul seric este < 0,48 mmol/l (1,5 mg/dl) sau clearance-ul creatininei scade în timpul terapiei până la < 70 ml/min, funcția renală trebuie reevaluată într-o săptămână.
11. Că se recomandă întreruperea tratamentului cu Stribild la pacienții cu o valoare a clearance-ului creatininei care scade până la < 70 ml/min în timpul tratamentului, cu excepția cazului în care se consideră că beneficiul potențial al acestei asocieri de substanțe antiretrovirale pentru fiecare pacient în parte depășește posibilele riscuri ale continuării terapiei.
12. Că în cazul în care clearance-ul creatininei este confirmat a fi < 50 ml/min sau fosfatul seric scade până la < 0,32 mmol/l (1,0 mg/dl), tratamentul cu Stribild trebuie întrerupt.
13. Că utilizarea Stribild trebuie evitată în cazul utilizării concomitente sau recente de medicamente nefrotoxice. Dacă Stribild se utilizează cu medicamente nefrotoxice, funcția renală trebuie monitorizată cu atenție conform programului recomandat.
14. Instrucțiuni privind utilizarea riglei culisante pentru clearance-ul creatininei.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR

ETICHETA FLACONULUI ȘI A CUTIEI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

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

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

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

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză, vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

30 comprimate filmate.
90 (3 flacoane a 30) comprimate filmate.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

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

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Gilead Sciences International Limited
Cambridge
CB21 6GT
Marea Britanie

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Stribild [Numai pe ambalajul secundar]

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

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

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

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

Ce găsiți în acest prospect:

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

1. Ce este Stribild și pentru ce se utilizează

Stribild conține patru substanțe active:

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

Stribild este un regim complet de tratament, constând dintr-un singur comprimat, pentru tratamentul infecției cu virusul imunodeficienței umane (HIV) la adulți cu vârsta de 18 ani și peste.

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

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

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Stribild

Nu luați Stribild

- **Dacă sunteți alergic la elvitegravir, cobicistat, emtricitabină, tenofovir, tenofovir disoproxil** sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la punctul 6 din acest prospect).
- Dacă ați întrerupt tratamentul cu orice medicament ce conține **fumarat de tenofovir disoproxil** la recomandarea medicului dumneavoastră, în urma apariției unor probleme legate de funcția rinichilor dumneavoastră.
- **Dacă luați vreunul din aceste medicamente:**
 - **alfuzosin** (utilizat ca tratament în cazul unei prostate având dimensiunile mărite)
 - **amiodaronă, chinidină** (utilizate pentru tratarea bătailor neregulate ale inimii)

- **carbamazepină, fenobarbital, fenitoină** (utilizate pentru prevenirea convulsiilor)
- **rifampicină** (utilizată pentru prevenirea și tratarea tuberculozei și a altor infecții)
- **dihidroergotamină, ergotamină, ergometrină** (utilizate pentru tratarea migrenei)
- **cisapridă** (utilizată pentru ameliorarea anumitor probleme la stomac)
- **sunătoare** (*Hypericum perforatum*, o plantă, utilizată pentru tratarea depresiei și a anxietății) sau produse care conțin sunătoare.
- **lovastatină, simvastatină** (utilizate pentru reducerea colesterolului din sânge)
- **pimozidă** (utilizată pentru tratarea gândurilor sau emoțiilor anormale)
- **sildenafil** (utilizat pentru tratarea hipertensiunii arteriale pulmonare – o boală de plămâni care îngreunează respirația)
- **midazolam** administrat oral, **triazolam** (utilizate pentru a vă ajuta să dormiți și/sau pentru a vă ameliora anxietatea)

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

Atenționări și precauții

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

Puteți transmite în continuare HIV în timp ce luați acest medicament; de aceea, este important să luați măsurile de precauție necesare pentru a evita infectarea altor persoane prin contact sexual sau transfer de sânge. Acest medicament nu vindecă infecția cu HIV. În timpul tratamentului cu Stribild pot să apară în continuare infecții sau alte boli asociate infecției cu HIV.

Înainte să luați Stribild, adresați-vă medicului dumneavoastră:

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

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

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

- **Dacă aveți probleme cu ficatul sau dacă ați suferit de o boală de ficat în trecut, inclusiv hepatită.** Pacienții cu boli de ficat, inclusiv hepatită B sau C cronică, aflați în tratament cu medicamente antiretrovirale, prezintă un risc mai mare de complicații hepatice severe și potențial letale. Dacă aveți o infecție cu virusul hepatitic B, medicul dumneavoastră vă va prescrie cu atenție cel mai bun regim de tratament.

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

- **Dacă aveți diabet zaharat, sunteți obez sau aveți concentrații crescute ale colesterolului.** Medicamentele antirevirale combinate, inclusiv Stribild, pot crește concentrațiile zahărului din sânge, concentrațiile lipidelor din sânge (*hiperlipidemie*), pot determina modificări ale grăsimii corporale și rezistență la insulină (insulina controlează mai puțin eficace concentrațiile zahărului din sânge, ceea ce poate cauza apariția diabetului zaharat). Vezi punctul 4, Reacții adverse posibile.

- **Dacă aveți vârsta peste 65 ani.** Stribild nu a fost studiat la pacienții cu vârsta peste 65 ani. Dacă aveți vârsta peste 65 ani și vi se prescrie Stribild, medicul dumneavoastră vă va monitoriza cu atenție.
 - **Dacă aveți intoleranță la lactoză** (vezi Stribild conține lactoză ulterior la acest punct).
- **Dacă oricare dintre situațiile enumerate mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră, adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a lua Stribild.**

În timp ce luați Stribild

După ce începeți să luați Stribild, trebuie să fiți atent pentru a surprinde apariția următoarelor semne și simptome importante.

- **Semne de acidoză lactică** (exces de acid lactic în sânge), care includ:
 - respirație profundă, rapidă
 - oboseală sau somnolență
 - senzație de rău (greață), stare de rău (vărsături)
 - dureri de stomac

De asemenea, trebuie să acordați atenție următoarelor evenimente:

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

→ **Dacă observați oricare dintre aceste simptome, spuneți imediat medicului dumneavoastră.** Acidoza lactică vă poate pune viața în pericol. Pentru mai multe informații, vezi punctul 4, Reacții adverse posibile.

Copii și adolescenți

Nu administrați acest medicament copiilor și adolescenților cu vârsta sub 18 ani. Utilizarea Stribild la copii și adolescenți nu a fost încă studiată.

Stribild împreună cu alte medicamente

Există medicamente care nu trebuie luate niciodată împreună cu Stribild:

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

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați orice alte medicamente sau dacă ați luat recent vreun medicament. Acestea includ medicamente și produse din plante medicinale eliberate fără prescripție medicală. Stribild poate interacționa cu alte medicamente. Ca urmare, pot fi afectate concentrațiile din sânge ale Stribild sau ale altor medicamente. Acest lucru poate împiedica medicamentele administrate să acționeze corespunzător sau vă poate agrava reacțiile adverse. În unele

cazuri, medicul dumneavoastră poate considera necesară ajustarea dozei sau monitorizarea concentrațiilor de medicamente din sânge.

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

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

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

- **antifungice**, utilizate pentru tratarea infecțiilor fungice, cum sunt:
 - ketoconazol, itraconazol, voriconazol, fluconazol și posaconazol
- **antivirale**, utilizate pentru tratarea infecției cu virusul hepatitic C, cum sunt:
 - boceprevir și telaprevir
- **antibiotice**, utilizate pentru tratarea infecțiilor bacteriene, inclusiv tuberculoza, care conțin:
 - rifabutină, claritromicină sau telitromicină
- **antidepresive**, utilizate pentru tratarea depresiei:
 - medicamente care conțin trazodonă sau escitalopram
- **sedative și hipnotice**, utilizate pentru tratarea anxietății:
 - buspironă, clorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam și zolpidem
- **imunosupresoare**, utilizate pentru a controla răspunsul imunitar al organismului după un transplant, cum sunt:
 - ciclosporină, sirolimus și tacrolimus
- **steroizi administrați pe cale inhalatorie**, utilizați pentru tratarea febrei fânului (rinită alergică):
 - fluticazonă
- **medicamente utilizate pentru tratarea diabetului:**
 - metformin
- **medicamente similare morfinei**, utilizate pentru tratarea dependenței de droguri:
 - metadonă, buprenorfină și naloxonă
- **pilula contraceptivă**, utilizată pentru prevenirea apariției unei sarcini
- **medicamente pentru tratarea disfuncției erectile**, utilizate pentru tratarea impotenței, cum sunt:
 - sildenafil, tadalafil și vardenafil
- **medicamente pentru boli de inimă**, cum sunt:
 - digoxină, disopiramidă, flecainidă, lidocaină, mexiletină, propafenonă, metoprolol, timolol, amlodipină, diltiazem, felodipină, nicardipină, nifedipină și verapamil
- **medicamente utilizate pentru tratarea hipertensiunii arteriale pulmonare:**
 - bosentan
- **anticoagulante**, utilizate pentru subțierea sângelui, cum sunt:
 - warfarină și dabigatran
- **bronhodilatatoare**, utilizate pentru tratarea astmului bronșic și a altor probleme la nivelul plămânilor:
 - salmeterol

- **medicamente care reduc concentrațiile de colesterol**, cum sunt:
 - rosuvastatină, atorvastatină, pravastatină, fluvastatină și pitavastatină
 - **medicamente utilizate pentru tratarea gutei:**
 - colchicină
 - **antiacide**, utilizate pentru tratarea arsurilor la stomac sau a refluxului acid, cum sunt:
 - hidroxid de aluminiu/magneziu
- **Dacă luați un antiacid sau un supliment cu vitamine**, luați-l cu cel puțin 4 ore înainte sau la cel puțin 4 ore după Stribild.

→ **Spuneți medicului dacă luați aceste medicamente sau orice alte medicamente.** Nu întrerupeți tratamentul fără să luați legătura cu medicul dumneavoastră.

Sarcina și alăptarea

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament atunci când sunteți gravidă.

- **Femeile nu trebuie să rămână gravide** în timpul tratamentului cu Stribild.
- **Utilizați o metodă contraceptivă eficientă** în timpul tratamentului cu Stribild.
- **Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă rămâneți gravidă.** Dacă nu sunteți gravidă, nu trebuie să utilizați Stribild, cu excepția situațiilor în care decideți împreună cu medicul dumneavoastră că este absolut necesar. Medicul vă va explica beneficiile și riscurile potențiale pentru dumneavoastră și copilul dumneavoastră, în cazul administrării Stribild.

Nu alăptați în timpul tratamentului cu Stribild, deoarece unele dintre substanțele active din acest medicament trec în laptele matern. Dacă sunteți femeie și sunteți infectată cu HIV este recomandabil să nu alăptați, pentru a evita transmiterea prin laptele matern a virusului la copil.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Stribild poate provoca amețeli. Dacă aveți amețeli în timp ce luați Stribild, nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje.

Stribild conține lactoză

Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți intoleranță la lactoză sau la alte categorii de glucide. Stribild conține lactoză monohidrat. Dacă aveți intoleranță la lactoză sau dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la alte categorii de glucide, discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a lua acest medicament.

3. Cum să luați Stribild

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

Doza recomandată pentru adulți:

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

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

Dacă luați un antiacid, cum sunt hidroxidul de aluminiu/magneziu sau un **supliment cu vitamine**, luați-l cu cel puțin 4 ore înainte sau la cel puțin 4 ore după administrarea Stribild.

Dacă luați mai mult Stribild decât trebuie

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

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

Dacă uitați să luați Stribild

Este important să nu omiteți nicio doză de Stribild.

Dacă totuși omiteți o doză:

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

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

Nu încetați să luați Stribild

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

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

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

→ **Spuneți imediat medicului dumneavoastră**, în cazul în care observați simptome noi sau neobișnuite după încetarea tratamentului, în particular simptome pe care le considerați în mod obișnuit a fi datorate hepatitei B.

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

4. Reacții adverse posibile

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

Reacții adverse grave posibile: spuneți imediat unui medic

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

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

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

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

Reacții adverse foarte frecvente

(pot afecta cel puțin 1 din 10 pacienți tratați)

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

Analizele pot de asemenea indica:

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

Reacții adverse frecvente

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

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

Analizele pot de asemenea indica

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

Reacții adverse mai puțin frecvente

(pot afecta până la 1 din 100 pacienți tratați)

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

Analizele pot de asemenea indica:

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

Reacții adverse rare

(pot afecta până la 1 din 1000 pacienți tratați)

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

Analizele pot de asemenea indica:

- leziuni ale celulelor tubulare ale rinichilor, care pot determina distrugerea țesutului muscular, fragilitate osoasă (asociată cu dureri ale oaselor și care poate determina, uneori, apariția de fracturi), dureri musculare, slăbiciune musculară și scăderea concentrațiilor de potasiu sau fosfat din sânge

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

Alte reacții care pot fi observate în timpul tratamentului pentru HIV

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

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

- senzație de disconfort și durere la nivelul articulațiilor (în special la nivelul șoldului, genunchiului și umărului)
- dificultăți la mișcare

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

- **Modificări ale formei corpului.** La unii pacienți care utilizează medicamente antiretrovirale combinate, cum este Stribild, se pot observa modificări în distribuția grăsimii corporale. Puteți pierde țesut adipos la nivelul picioarelor, brațelor și feței. Puteți acumula țesut adipos la nivelul burții (abdomenului) și organelor interne; vi se pot mări sânii sau puteți acumula țesut adipos la nivelul cefei („ceafă de bizon”). Până în prezent, nu se cunosc cauza și efectele pe termen lung determinate de aceste modificări.

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

- **Creșterea concentrațiilor lipidelor din sânge (hiperlipidemie)** și rezistență la insulină (insulina controlează mai puțin eficient concentrațiile zahărului din sânge, ceea ce poate cauza apariția diabetului zaharat). Medicul dumneavoastră va solicita efectuarea de analize pentru monitorizarea acestor modificări.

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

5. Cum se păstrează Stribild

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

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

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

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

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Stribild

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

Celelalte componente sunt

Nucleul comprimatului:

Croscarmeloză sodică, hidroxipropil celuloză, lactoză monohidrat, stearat de magneziu, celuloză microcristalină, dioxid de siliciu, laurilsulfat de sodiu.

Film:

Indigo carmin-lac de aluminiu (E132), macrogol, alcool polivinilic, talc (E553B), dioxid de titan (E171), oxid galben de fier (E172).

Cum arată Stribild și conținutul ambalajului

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

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

Deținătorul autorizației de punere pe piață:

Gilead Sciences International Limited
Cambridge
CB21 6GT
Marea Britanie

Fabricantul:

Gilead Sciences Limited
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
Irlanda

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

België/Belgique/Belgien

Gilead Sciences Belgium SPRL-BVBA
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 79

Luxembourg/Luxemburg

Gilead Sciences Belgium SPRL-BVBA
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 79

България

Gilead Sciences International Ltd
Тел.: + 44 (0) 20 7136 8820

Magyarország

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Česká republika

Gilead Sciences s.r.o.
Tel: + 420 222 191 546

Malta

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

France

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

Ireland

Gilead Sciences Ltd
Tel: + 44 (0) 1223 897555

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 Sweden AB
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Lietuva

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Slovenija

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Slovenská republika

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

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

Gilead Sciences Ltd
Tel: + 44 (0) 1223 897555

Acest prospect a fost revizuit în

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