

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Stribild 150 mg/150 mg/200 mg/245 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 150 mg elvitegraviro, 150 mg kobicistato, 200 mg emtricitabino ir 245 mg tenofoviro dizoproksilio (kas atitinka 300 mg tenofoviro dizoproksilio fumarato arba 136 mg tenofoviro).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje tabletėje yra 10,4 mg laktozės (monohidrato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

Žalia, kapsulės formos plėvele dengta 20 mm x 10 mm dydžio tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „GSI“, o kitoje pusėje – skaičius „1“ kvadratiniam langelyje.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Stribild skirtas žmogaus imunodeficito viruso-1 (ŽIV-1) infekcijos gydymui 18 metų amžiaus ar vyresniems suaugusiems, kurie dar nėra gydyti antiretrovirusiniais preparatais arba yra infekuoti ŽIV-1 be žinomų mutacijų, susijusių su atsparumu bet kuriai iš trijų Stribild sudėtyje esančių antiretrovirusinių medžiagų (žr. 4.2, 4.4 ir 5.1 skyrius).

Stribild taip pat skirtas gydyti ŽIV-1 infekciją paaugliams nuo 12 iki < 18 metų, sveriantiems ≥ 35 kg, kurie yra infekuoti ŽIV-1 be žinomų mutacijų, susijusių su atsparumu bet kuriai iš trijų Stribild sudėtyje esančių antiretrovirusinių vaistinių preparatų, ir kuriems yra pasireiškęs toksiškumas, neleidžiantis taikyti kitų gydymo schemų, kuriose nenaudojamas tenofoviras dizoproksilis (žr. 4.2, 4.4 ir 5.1 skyrius).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi pradėti gydytojas, turintis patirties gydant ŽIV infekciją.

Dozavimas

Suaugusiems ir 12 metų amžiaus arba vyresniems paaugliams, sveriantiems mažiausiai 35 kg: po vieną tabletę vieną kartą per parą su maistu.

Jeigu pacientas praleido Stribild dozę ir praėjo ne daugiau kaip 18 valandų nuo įprasto vartojimo laiko, praleistą Stribild dozę jis turi suvartoti su maistu kiek galima greičiau ir vartoti kitą dozę pagal įprastą vartojimo grafiką. Jeigu pacientas praleido Stribild dozę ir praėjo daugiau kaip 18 valandų bei netrukus reikės vartoti kitą dozę, praleistos dozės vartoti negalima; reikia tiesiog vartoti kitą dozę pagal įprastą vartojimo grafiką.

Jeigu per 1 valandą nuo Stribild vartojimo pacientas vėmė, jis turi suvartoti dar vieną tabletę.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Nėra duomenų, kuriais remiantis būtų galima nustatyti rekomenduojamas dozes vyresniems nei 65 metų amžiaus pacientams (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius). Senyviems pacientams Stribild reikia skirti atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

Suaugusieji, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Gydymo Stribild negalima pradėti pacientams, kurių kreatinino klirensas yra mažesnis nei 70 ml/min. (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius). Kaip pradėti gydymą Stribild pacientams, kurių kreatinino klirensas yra mažesnis nei 90 ml/min., žr. 4.4 skyriuje.

Jeigu gydymo Stribild metu kreatinino klirensas sumažėja iki mažiau nei 50 ml/min., Stribild vartojimą reikia nutraukti, nes reikia koreguoti emtricitabino ir tenofoviru dizoproksilio dozavimo intervalą; to negalima padaryti vartojant fiksuotos dozės derinio tabletes (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius). Apie pacientus, kurių kreatinino klirensas gydymo Stribild metu nukrenta žemiau 70 ml/min., žr. 4.4 skyriuje.

Pacientai vaikai, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Stribild nerekomenduojama skirti pacientams vaikams iki 18 metų, kurių inkstų funkcija sutrikusi (žr. 4.4 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra lengvas (A klasės *Child-Pugh*) arba vidutinio sunkumo (B klasės *Child-Pugh*) kepenų funkcijos sutrikimas, Stribild dozės koreguoti nereikia. Stribild vartojimas pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (C klasės *Child-Pugh*), neištirtas. Todėl šiems pacientams Stribild vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Jei pacientų, infekuotų kartu ŽIV ir hepatito B virusu (HBV), gydymas Stribild nutraukiamas, šiuos pacientus reikia atidžiai stebėti dėl hepatito paūmėjimo požymių (žr. 4.4 skyrių).

Vaikų populiacija

Stribild saugumas ir veiksmingumas jaunesniems nei 12 metų arba sveriantiems < 35 kg vaikams neištirti (žr. 5.2 skyrių).

Vartojimo metodas

Stribild reikia vartoti per burną vieną kartą per parą, su maistu (žr. 5.2 skyrių). Plėvele dengtos tabletės negalima kramtyti arba smulkinti.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Pacientai, kurie anksčiau nutraukė gydymą tenofoviru dizoproksiliu dėl toksinio poveikio inkstams ir kuriems po nutraukimo šis poveikis išnyko arba ne.

Negalima vartoti kartu su vaistiniais preparatais, kurių klirensas labai priklauso nuo CYP3A ir kurių padidėjusi koncentracija plazmoje yra siejama su sunkiais ir (arba) gyvybei pavojingais reiškiniais. Todėl Stribild negalima vartoti kartu su toliau išvardytais vaistiniais preparatais, nors šis sąrašas negalutinis (žr. 4.5 skyrių):

- alfa 1 adrenoreceptorių antagonistai: alfuzozinas;
- antiaritminiai vaistiniai preparatai: amjodaronas, chinidinas;
- paprastosios skalsės dariniai: dihidroergotaminas, ergometrinas, ergotaminas;
- skrandžio ir žarnyno motoriką gerinantys vaistiniai preparatai: cisapridas;

- HMG Co-A reduktazės inhibitoriai: lovastatinas, simvastatinas;
- neuroleptikai / vaistiniai preparatai nuo psichozės: pimozidas, lurazidonas;
- FDE-5 inhibitoriai: sildenafilis, skirtas arterinei plaučių hipertenzijai gydyti;
- raminamieji ar migdomieji vaistiniai preparatai: per burną vartojamas midazolamas, triazolamas.

Negalima vartoti kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra stiprūs CYP3A induktoriai, nes gali sumažėti virusologinis atsakas ir atsirasti atsparumas Stribild. Todėl Stribild negalima vartoti kartu su toliau išvardytais vaistiniais preparatais, nors šis sąrašas negalutinis (žr. 4.5 skyrių):

- vaistiniai preparatai nuo traukulių: karbamazepinas, fenobarbitalis, fenitoinas;
- antimikobakteriniai preparatai: rifampicinas;
- žoliniai preparatai: jonažolės (*Hypericum perforatum*) preparatai.

Negalima kartu vartoti su P-glikoproteino (P-gp) substratu dabigatrano eteksilatu (žr. 4.5 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Poveikis suaugusiųjų inkstams ir kaulams

Poveikis inkstams

Emtricitabinas ir tenofoviras daugiausiai šalinami pro inkstus, filtruojant glomeruluose ir aktyviai sekretuojant inkstų kanalėliuose. Tenofoviro dizoproksilio vartojimo metu gauta pranešimų apie inkstų funkcijos nepakankamumą, inkstų funkcijos sutrikimą, padidėjusį kreatinino kiekį, hipofosfatemiją ir proksimalinę tubulopatiją (įskaitant Fanconi sindromą) (žr. 4.8 skyrių).

Šiuo metu nepakanka duomenų, kad būtų galima nustatyti, ar tenofoviro dizoproksilio ir kobicistato vartojimas kartu yra susijęs su didesne nepageidaujamų reakcijų inkstams rizika, palyginti su schemomis, į kurias įeina tenofoviras dizoproksilis be kobicistato.

Pacientų, kurie anksčiau nutraukė gydymą tenofoviru dizoproksiliu dėl toksinio poveikio inkstams ir kuriems po nutraukimo šis poveikis išnyko arba ne, Stribild gydyti negalima (žr. 4.3 skyrių).

Inkstų funkcijos stebėjimas

Prieš pradėdant gydymą Stribild

Visiems pacientams reikia apskaičiuoti kreatinino klirensą ir nustatyti gliukozės ir baltymų kiekį šlapime. Gydymo Stribild negalima pradėti pacientams, kurių kreatinino klirensas yra < 70 ml/min. Gydymo Stribild rekomenduojama nepradėti pacientams, kurių kreatinino klirensas yra < 90 ml/min., nebent įvertinus esamus gydymo variantus, tam tikram pacientui gydymas Stribild laikomas pageidautinu.

Gydymo Stribild metu

Gydymo Stribild laikotarpiu pirmus metus kas keturias savaites, po to kas tris mėnesius, reikia stebėti kreatinino klirensą, fosfatų kiekį serume, gliukozės ir baltymų kiekį šlapime. Pacientams su inkstų funkcijos sutrikimo rizika reikalingas dažnesnis inkstų funkcijos stebėjimas.

Kobicistatas slopina kreatinino sekreciją inkstų kanalėliuose bei gali nežymiai padidinti kreatinino kiekį serume ir nežymiai sumažinti kreatinino klirensą (žr. 4.8 skyrių). Pacientams, kuriems patvirtintas daugiau kaip 26,5 μmol/l (0,3 mg/dl) padidėjęs, palyginti su pradiniu, kreatinino kiekis serume, reikia atidžiai stebėti inkstų funkciją.

Taip pat žr. toliau esantį skyrių Vartojimas kartu su kitais vaistiniais preparatais.

Inkstų funkcijos kontrolė

Jeigu serumo fosfatų kiekis yra < 0,48 mmol/l (1,5 mg/dl) ar kreatinino klirensas sumažėja iki < 70 ml/min., vienos savaitės laikotarpyje reikia pakartotinai įvertinti inkstų funkciją, įskaitant gliukozės koncentracijos kraujyje, kalio koncentracijos kraujyje ir gliukozės koncentracijos šlapime

matavimus (žr. 4.8 skyrių). Rekomenduojama nutraukti gydymą Stribild pacientams, kurių kreatinino klirensas gydymo metu nukrenta iki < 70 ml/min., nebent galima šio antiretrovirusinių medžiagų derinio naudoti tam tikram pacientui yra didesnė už galimą gydymo tęsimo riziką. Nuspręsti dėl poreikio nutraukti gydymą Stribild taip pat reikia esant progresuojančiam inkstų funkcijos silpnėjimui, kai nenustatyta jokia kita priežastis.

Jeigu paciento kreatinino klirensas nukrenta iki < 50 ml/min. (kadangi reikiamas dozavimo intervalo koregavimas vartojant fiksuotos dozės derinio tabletes nėra įmanomas) ar jei serumo fosfatų kiekis sumažėja iki $< 0,32$ mmol/l (1,0 mg/dl), Stribild vartojimą reikia nutraukti (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Poveikis kaulams

Kaulų pokyčiai, pavyzdžiui, osteomaliacija, galinti pasireikšti nuolatinio ar stiprėjančiu kaulų skausmu ir retais atvejais galinti prisidėti prie lūžių, gali būti siejami su tenofoviro dizoprosilolio sukelta proksimaline inkstų tubulopatija (žr. 4.8 skyrių).

Tenofoviras dizoprosilolis taip pat gali sukelti kaulų mineralinio tankio (KMT) sumažėjimą.

Atliekant 3 fazės tyrimą GS-US-236-0103, KMT buvo vertinamas 120 tiriamųjų neatsitiktinių imčių pogrupyje (Stribild grupė $n = 54$; ritonaviru sustiprintą atazanavirą (ATV/r) kartu su emtricitabinu (FTC)/tenofoviro dizoprosilolio vartojusioji grupė $n = 66$). Stribild grupėje vidutinis procentinis KMT sumažėjimas nuo pradinio įvertinimo iki 144 savaitės buvo panašus kaip ATV/r+FTC/tenofovirą dizoprosilolį vartojusioje grupėje stuburo juosmeninėje dalyje (atitinkamai $-1,43\%$ ir $-3,68\%$) ir šlaunikaulyje (atitinkamai $-2,83\%$ ir $-3,77\%$). Atliekant 3 fazės tyrimus GS-US-236-0102 ir GS-US-236-0103, kaulų lūžiai nustatyti 27 tiriamųjų (3,9%) Stribild grupėje, 8 tiriamiesiems (2,3%) EFV/FTC/tenofoviro dizoprosilolio grupėje ir 19 tiriamųjų (5,4%) ATV/r+FTC/tenofoviro dizoprosilolio grupėje.

144 savaičių trukmės kontroliuojamo klinikinio tyrimo (GS-99-903) su antiretrovirusiniais preparatais dar negydytais pacientais metu, kurio metu buvo lyginamas tenofoviro dizoprosilolio ir stavudino, vartojamų kartu su lamivudinu ir efavirenzu, poveikis, duomenimis, abiejose gydymo grupėse buvo nustatytas nedidelis šlaunikaulio ir stuburo KMT sumažėjimas. Stuburo KMT sumažėjimas ir kaulų biologinių žymenų kiekio pokyčiai, palyginti su pradiniais, 144 savaitę buvo žymiai didesni tenofoviro dizoprosilolio gydytoje grupėje. Šlaunikaulio KMT sumažėjimas buvo žymiai didesnis šioje grupėje iki 96 savaitės. Tačiau per 144 gydymo savaites šio tyrimo metu nenustatyta didesnės lūžių rizikos ar kliniškai reikšmingų kaulų pokyčių.

Atliekant kitus tyrimus (perspektyvinius ir momentinius), didžiausias KMT sumažėjimas nustatytas pacientams, kuriems buvo taikomas gydymas tenofoviro dizoprosilolio kaip dalis gydymo sustiprintu proteazių inhibitoriumi. Apskritai, atsižvelgiant į su tenofoviro dizoprosilolio siejamus kaulų pokyčius ir tai, kad ilgalaikių duomenų apie tenofoviro dizoprosilolio įtaką kaulų sveikatai ir lūžių rizikai nepakanka, osteoporozė sergantiems pacientams, kuriems yra didelė lūžių rizika, reikia apsvarstyti galimybę taikyti kitą gydymą.

Jeigu įtariami arba aptinkami kaulų pokyčiai, reikia kreiptis į atitinkamą specialistą patarimo.

Poveikis inkstams ir kaulams vaikų populiacijoje

Tiksliai nežinoma, koks yra ilgalaikis toksinis tenofoviro dizoprosilolio poveikis kaulams ir inkstams. Taip pat nėra iki galo nustatyta, ar toksinis poveikis inkstams praeina. Todėl rekomenduojama taikyti daugiadalykį metodą ir tinkamai įvertinti kiekvieno paciento gydymo naudą ir rizikos santykį, nuspręsti dėl gydymo metu tinkamos stebėsenos (įskaitant sprendimą dėl gydymo nutraukimo) ir apsvarstyti, ar reikia skirti papildomą gydymą.

Poveikis inkstams

Viename tenofoviro dizoprosilolio klinikiname tyrime (GS-US-104-0352) pranešta apie ŽIV-1 infekuotiems nuo 2 iki < 12 metų amžiaus pacientams vaikams pasireiškusias su inkstais susijusias nepageidaujamas reakcijas, atitinkančias proksimalinę inkstų tubulopatiją (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius).

Inkštų funkcijos stebėjimas

Prieš pradėdant gydymą reikia įvertinti inkštų funkciją (kreatinino klirensą ir gliukozės bei baltymų kiekį šlapime), o gydymo metu kreatinino klirensą, fosfatų kiekį kraujo serume, gliukozės ir baltymų kiekį šlapime reikia stebėti taip pat, kaip ir gydant ŽIV-1 infekuotus suaugusiuosius (žr. pirmiau).

Inkštų funkcijos kontrolė

Jeigu nustatoma, kad paciento vaiko, gydomo Stribild, kraujo serume fosfatų kiekis yra $< 0,96$ mmol/l (3,0 mg/dl), per vieną savaitę reikia pakartotinai įvertinti inkštų funkciją, įskaitant gliukozės koncentracijos kraujyje, kalio koncentracijos kraujyje ir gliukozės koncentracijos šlapime matavimus (žr. 4.8 skyrių, proksimalinė tubulopatija). Jeigu įtariama arba nustatoma inkštų veiklos sutrikimų, reikia pasikonsultuoti su nefrologu ir nuspręsti, ar būtina laikinai nutraukti gydymą. Nuspręsti dėl poreikio laikinai nutraukti gydymą Stribild taip pat reikia esant progresuojančiam inkštų funkcijos silpnėjimui, kai nenustatyta jokia kita priežastis. Panašiai kaip ir suaugusiesiems, paaugliams, kurie patyrė patvirtintą didesnę negu $26,5$ μ mol/l (0,3 mg/dl) kreatinino kiekio serume padidėjimą nuo pradinio lygio turėtų būti atidžiai stebimi dėl inkštų saugumo (žr. pirmiau).

Vartojimas kartu su kitais vaistiniaisiais preparatais ir toksinio poveikio inkstams rizika

Galioja tos pačios rekomendacijos, kaip ir suaugusiesiems (žr. toliau esantį skyrių „Vartojimas kartu su kitais vaistiniaisiais preparatais“).

Inkštų funkcijos sutrikimas

Stribild nerekomenduojama skirti pacientams vaikams, kurių inkštų funkcija sutrikusi (žr. 4.2 skyrių). Pacientų vaikų, kurių inkštų funkcija sutrikusi, negalima pradėti gydyti Stribild ir reikia nutraukti gydymą, jeigu pacientui vaikui išsivysto inkštų funkcijos sutrikimas Stribild terapijos metu.

Poveikis kaulams

Dėl tenofoviro dizoproksilio poveikio gali sumažėti KMT. Nėra aišku, koks yra tenofoviro dizoproksilio sukeltų KMT pokyčių poveikis kaulų sveikatai ilgalaikėje perspektyvoje ir lūžių rizikai ateityje (žr. 5.1 skyrių).

ŽIV-1 infekuotų, dar negydytų nuo 12 iki < 18 metų amžiaus pacientų (N = 50) klinikiniame tyrime po Stribild vartojimo nustatytas nedidelis vidutinių KMT Z įverčių sumažėjimas (žr. 4.8 skyrių).

Jeigu pacientams vaikams nustatoma arba įtariama kaulų sutrikimų, reikia pasikonsultuoti su endokrinologu ir (arba) nefrologu.

Pacientai, infekuoti kartu ŽIV ir hepatito B ar C virusu

Lėtiniu hepatitu B ar C sergantiems pacientams, kurie gydomi antiretrovirusiniais vaistais, yra didesnė sunkių kepenų nepageidaujamų reakcijų, kurios gali būti mirtinos, pasireiškimo riziką.

Optimaliam infekuotų hepatito B virusu (HBV) pacientų ŽIV infekcijos gydymui gydytojais turi remtis dabartinėmis ŽIV gydymo rekomendacijomis.

Jeigu tuo pat metu yra skiriamas antivirusinis hepatito B ar C gydymas, žiūrėkite su šiuo gydymu susijusių vaistinių preparatų charakteristikų santraukas. Stribild negalima vartoti kartu su kitais vaistiniaisiais preparatais, kurių sudėtyje yra tenofoviro dizoproksilio ar lamivudino ar adefoviro dipivoksilio, vartojamais gydymui nuo hepatito B viruso infekcijos.

Nutraukus gydymą Stribild pacientams, kurie yra infekuoti ŽIV kartu su HBV, gali pasireikšti sunkių hepatito paūmėjimo atvejų. Mažiausiai kelis mėnesius po gydymo Stribild nutraukimo, ŽIV kartu su HBV infekuotus pacientus reikia atidžiai stebėti kliniškai ir pagal laboratorinių tyrimų rodiklius. Esant poreikiui, galima pradėti hepatito B gydymą. Pacientams, sergantiems toli pažengusia kepenų liga ar ciroze, gydymo nutraukti nerekomenduojama, nes po gydymo pasireiškiantis hepatito paūmėjimas gali sukelti kepenų nepakankamumą.

Kepenų liga

Stribild saugumas ir veiksmingumas pacientams, kuriems yra reikšmingų esminių kepenų funkcijos sutrikimų, neištirtas. Emtricitabino farmakokinetika pacientams, kurių kepenys pakenktos, neištirta. Elvitegraviro, kobicistato ir tenofoviro farmakokinetika buvo tirta pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas. Pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (C klasės *Child-Pugh*), Stribild vartojimas netirtas. Pacientams, kuriems yra lengvas (A klasės *Child-Pugh*) arba vidutinio sunkumo (B klasės *Child-Pugh*) kepenų funkcijos sutrikimas, Stribild dozės koreguoti nereikia. (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Pacientams, kuriems jau yra kepenų funkcijos sutrikimų, tarp jų ir lėtinis aktyvus hepatitas, skiriant kombinuotą antiretrovirusinį gydymą (KARG), dažniau pasitaiko kepenų funkcijos sutrikimų, todėl jie turi būti stebimi pagal standartinę praktiką. Jeigu kepenų funkcija tokiems pacientams blogėja, reikia pagalvoti dėl laikino ar visiško gydymo nutraukimo.

Kūno masė ir metabolizmo rodmenys

Gydymo antiretrovirusiniais preparatais metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje. Tokie pokyčiai iš dalies gali būti susiję su ligos kontroliavimu ir gyvenimo būdu. Buvo gauta įrodymų, kad kai kuriais atvejais lipidų pokyčiai yra su gydymu susijęs poveikis, bet kad kūno masės pokyčiai būtų susiję su tam tikru gydymu, tvirtų įrodymų nėra. Į nustatytas ŽIV gydymo gaires yra įtraukta nuoroda matuoti lipidų ir gliukozės koncentracijas kraujyje. Lipidų sutrikimus reikia gydyti, atsižvelgiant į klinikinę situaciją.

Mitochondrijų funkcijos sutrikimas dėl preparato poveikio prieš gimimą

Nukleozidų / nukleotidų analogai gali įvairiu laipsniu paveikti mitochondrijų funkciją, šis poveikis ryškiausias būna vartojant stavudino, didanozino ir zidovudino. Kai kuriems ŽIV neužkrėstiems kūdikiams, paveiktiems nukleozidų analogais prieš gimimą ir / ar po jo, pasireiškė mitochondrijų disfunkcija; šie atvejai daugiausia buvo susiję su gydymo režimu, kurių sudėtyje yra zidovudino, taikymu. Svarbiausios nepageidaujamos reakcijos, apie kurias gauta pranešimų, buvo hematologiniai (anemija, neutropenija) ir metabolizmo (hiperlaktatemija, hiperlipazemija) sutrikimai. Šie reiškiniai dažnai būdavo laikini. Retai gauta pranešimų apie vėlyvuosius neurologinius sutrikimus: padidėjusį raumenų tonusą, traukulius, elgesio sutrikimus. Kol kas nėra žinoma, ar tokie neurologiniai sutrikimai yra laikini, ar išlieka visam laikui. Į šiuos duomenis reikia atsižvelgti, tiriant kiekvieną vaiką, kuris iki gimimo buvo paveiktas nukleozidų / nukleotidų analogais ir kuriam nustatoma sunkių nežinomos etiologijos klinikinių reiškinių, ypač neurologinių sutrikimų.

Imuninės reaktyvacijos sindromas

ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems yra didelis imuninės sistemos deficitas, pradėjus KARG, gali išsivystyti uždegiminė reakcija į besimptomius arba likusius sąlyginai patogeniškus ligų sukėlėjus ir sukelti sunkias kliniškes būkles ar simptomų pablogėjimą. Paprastai tokios reakcijos stebėtos pirmosiomis KARG savaitėmis ar mėnesiais. Tarp jų gali būti citomegalovirusinis retinitas, generalizuotos ir (arba) židininės mikobakterinės infekcijos ir *Pneumocystis jirovecii* pneumonija. Reikia įvertinti bet kokius uždegimo simptomus ir, kai būtina, pradėti gydyti.

Esant imuninei reaktyvacijai, taip pat nustatyti autoimuniniai sutrikimai (pvz., Greivso liga ir autoimuninis hepatitas), tačiau nustatytas laikas iki ligos pradžios yra labiau kintamas ir šie reiškiniai gali pasireikšti praėjus daug mėnesių po gydymo.

Oportunistinės infekcijos

Pacientams, vartojantiems Stribild ar bet kokią kitą antiretrovirusinį vaistinį preparatą, gali toliau vystytis oportunistinės infekcijos ir kitos ŽIV infekcijos komplikacijos. Todėl tokių pacientų klinikinę būklę turi atidžiai stebėti gydytojai, turintys patirties gydant pacientus, sergančius su ŽIV infekcija susijusiomis ligomis.

Kaulų nekrozė

Nepaisant to, kad kaulų nekrozės etiologijoje dalyvauja daug veiksnių (įskaitant kortikosteroidų, alkoholio vartojimą, sunkią imunosupresiją, didesnę kūno masės indeksą), ypač daug jos atvejų aprašyta pacientams, sergantiems toli pažengusia ŽIV liga, ir (arba) ilgai gydomiems KARG. Pacientams reikėtų patarti kreiptis į gydytoją, jeigu jie patiria sąnarių gėlą ir skausmą, sąnarių sustingimą arba judesių pasunkėjimą.

Vartojimas kartu su kitais vaistiniais preparatais

Stribild skirtas vartoti pagal pilną ŽIV-1 infekcijos gydymo schemą; šio vaistinio preparato negalima vartoti su kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais (žr. 4.5 skyrių).

Stribild negalima vartoti kartu su kitais vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra tenofoviro dizoproksilio, lamivudino ar adefoviro dipivoksilio, vartojamais hepatito B viruso infekcijai gydyti, arba vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra tenofoviro alafenamido.

Vartojimas kartu su nefrotoksinais vaistiniais preparatais

Jeigu vartojama ar neseniai vartota nefrotoksinių vaistinių preparatų, pvz., aminoglikozidų, amfotericino B, foskarneto, gancikloviro, pentamidino, vankomicino, cidofoviro ar interleukino 2 (dar vadinamas aldesleukinu), Stribild vartoti reikia vengti (žr. 4.5 skyrių). Jeigu Stribild būtina skirti kartu su nefrotoksinais vaistiniais preparatais, inkstų funkciją būtina stebėti kas savaitę.

Pradėjus skirti didelių dozių arba kartotinai vartojamus nesteroidinius vaistus nuo uždegimo (NVNU) pacientams, kurie buvo gydomi tenofoviru dizoproksiliu ir kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimo rizikos faktorių, nustatyti ūminio inkstų nepakankamumo atvejai. Jei Stribild skiriamas kartu su NVNU, reikia tinkamai stebėti inkstų funkciją.

Reikalavimai dėl kontracepcijos

Vaisingo amžiaus moterys turi vartoti arba hormoninį kontraceptiką, kurio sudėtyje būtų mažiausiai 30 µg etinilestradiolio ir kurio sudėtyje būtų progestogeno drospirenono arba norgestimato, arba naudoti kitą patikimą kontracepcijos metodą (žr. 4.5 ir 4.6 skyrius). Reikia vengti vartoti Stribild kartu su geriamaisiais kontraceptikais, kurių sudėtyje yra kitų progestogenų (žr. 4.5 skyrių). Tikimasi, kad drospirenono koncentracija plazmoje vartojant kartu su Stribild padidės, ir dėl galimos hiperkalemijos rekomenduojamas klinikinis būklės stebėjimas (žr. 4.5 skyrių).

Vartojimas kartu su tam tikrais antivirusiniais vaistiniais preparatais nuo hepatito C viruso

Nustatyta, kad vartojant tenofovirą dizoproksilį kartu su ledipasviru ir sofosbuviru, sofosbuviru ir velpatasviru arba sofosbuviru, velpatasviru bei voksilapreviru padidėja tenofoviro koncentracija kraujyje plazmoje, ypač kartu taikant ŽIV gydymo schemą, į kurią įeina tenofovirus dizoproksilis ir farmakokinetiką stiprinanti medžiaga (ritonaviras arba kobicistatas). Tenofoviro dizoproksilio saugumas kartu vartojant ledipasvirą ir sofosbuvirą, sofosbuvirą ir velpatasvirą arba sofosbuvirą, velpatasvirą bei voksilaprevirą ir farmakokinetiką stiprinančią medžiagą neištirtas. Reikia apsvarstyti galimą riziką ir naudą, susijusią su ledipasviro ir sofosbuviro, sofosbuviro ir velpatasviro arba sofosbuviro, velpatasviro bei voksilapreviro vartojimu kartu su Stribild, ypač pacientams, kuriems yra padidėjusi inkstų disfunkcijos rizika. Reikia stebėti, ar pacientams, vartojantiems Stribild kartu su ledipasviru ir sofosbuviru, sofosbuviru ir velpatasviru arba sofosbuviru, velpatasviru bei voksilapreviru, nepasireiškia nepageidaujama reakcija, susijusių su tenofoviru dizoproksiliu.

Senyvi pacientai

Duomenų apie Stribild poveikį vyresniems nei 65 metų amžiaus pacientams nepakanka. Senyviems pacientams dažniau gali būti sutrikusi inkstų funkcija, todėl Stribild juos reikia gydyti atsargiai.

Nėštumas

Gydant kobicistatu ir elvitegraviru antruoju ir trečiuoju nėštumo trimestrais, nustatyta mažesnė elvitegraviro ekspozicija (žr. 5.2 skyrių). Kobicistato koncentracija mažėja ir gali neužtikrinti pakankamo sustiprinimo. Reikšmingas elvitegraviro ekspozicijos sumažėjimas gali lemti virusologinę nesėkmę ir padidinti ŽIV infekcijos perdavimo iš motinos vaikui riziką. Todėl gydymo Stribild negalima pradėti nėštumo metu, o gydymo Stribild metu pastojusioms moterims turi būti paskirtas alternatyvus gydymo režimas (žr. 4.6 skyrių).

Pagalbinės medžiagos

Stribild sudėtyje yra laktozės monohidrato. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

Šio vaistinio preparato tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Kadangi Stribild sudėtyje yra elvitegraviro, kobicistato, emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio, visos vaistų tarpusavio sąveikos, nustatytos kiekvienai iš šių veikliųjų medžiagų individualiai, gali pasireikšti ir vartojant Stribild. Stribild skirtas vartoti pagal pilną ŽIV-1 infekcijos gydymo schemą; šio preparato negalima vartoti su kitais antiretrovirusiniais preparatais. Todėl informacijos apie vaisto sąveiką su kitais antiretrovirusiniais preparatais (įskaitant proteazių inhibitorius ir nenukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitorius) nepateikta (žr. 4.4 skyrių). Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

Kobicistatas yra stiprus veikimo mechanizmu paremtas CYP3A inhibitorius ir CYP3A substratas. Kobicistatas taip pat yra silpnas CYP2D6 inhibitorius, jį nežymiai metabolizuoja CYP2D6. Tarp kobicistato slopinamų nešiklių yra P-gp, BCRP, OATP1B1 ir OATP1B3.

Vartojant Stribild kartu su vaistiniais preparatais, kuriuos daugiausiai metabolizuoja CYP3A ar CYP2D6, arba kurie yra P-gp, BCRP, OATP1B1 ar OATP1B3 substratai, gali padidėti šių preparatų koncentracija plazmoje ir dėl to sustiprėti arba pailgėti jų gydomas poveikis bei nepageidaujamos reakcijos (žr. „Kartu vartoti negalima“ ir 4.3 skyrių). Kartu su Stribild vartojant vaistinių preparatų, kurių aktyvus (-ūs) metabolitas (-ai) suformuojamas (-i) veikiant CYP3A, gali sumažėti šio (-ų) aktyvaus (-ių) metabolito (-ų) koncentracija (-os) plazmoje.

Vartojant Stribild kartu su vaistiniais preparatais, kurie slopina CYP3A, gali sumažėti kobicistato klirensas ir dėl to padidėti kobicistato koncentracijos plazmoje.

Elvitegraviras yra silpnas induktorius ir gali gebėti aktyvinti CYP2C9 ir (arba) indukuojamus UGT fermentus; kaip toks jis gali sumažinti šių fermentų substratų koncentraciją plazmoje. Elvitegravirą metabolizuoja CYP3A ir šiek tiek UGT1A1. Tikėtina, kad CYP3A aktyvinantys vaistiniai preparatai didina elvitegraviro klirensą, dėl to sumažėja elvitegraviro koncentracija plazmoje ir dėl to gali sumažėti gydomas Stribild poveikis bei išsivystyti atsparumas (žr. „Kartu vartoti negalima“ ir 4.3 skyrių).

Kartu vartoti negalima

Vartojant Stribild kartu su kai kuriais vaistiniais preparatais, kuriuos daugiausiai metabolizuoja CYP3A, gali padidėti šių preparatų koncentracijos plazmoje, kurios gali sukelti sunkias ir (arba) gyvybei pavojingas reakcijas, tokias, kaip periferinių kraujagyslių spazmas ar išemija (pvz., dihidroergotaminas, ergotaminas, ergometrinas), miopatija, įskaitant rbdomiolizę (pvz., simvastatinas, lovastatinas), arba pailginti ar sustiprinti sedaciją ar kvėpavimo slopinimą (pvz., triazolamas ar per burną vartojamas midazolamas). Stribild negalima vartoti kartu su kitais vaistiniais

preparatais, kuriuos daugiausiai metabolizuoja CYP3A, pvz., amjodaronu, chinidinu, cisapridu, pimozidu, lurazidonu, alfuzozinu ir sildenafiliu, skirtu arterinei plaučių hipertenzijai gydyti (žr. 4.3 skyrių).

Vartojant Stribild kartu su kai kuriais vaistiniais preparatais, kurie aktyvina CYP3A, pvz., jonažolės (*Hypericum perforatum*) preparatu, rifampicinu, karbamazepinu, fenobarbitaliu ir fenitoinu, gali labai sumažėti kobicistato ir elvitegraviro koncentracijos plazmoje ir dėl to sumažėti gydymasis poveikis bei išsivystyti atsparumas (žr. „Kartu vartoti negalima“ ir 4.3 skyrių).

Kartu vartoti nerekomenduojama

Vaistiniai preparatai, šalinami per inkstus

Kadangi emtricitabinas ir tenofoviras pirmiausiai šalinami per inkstus, todėl Stribild vartojimas kartu su inkstų funkciją slopinančiais ir dėl aktyvios kanalėlių sekrecijos konkuruojančiais vaistiniais preparatais (pvz., cidofoviro) gali padidinti emtricitabino, tenofoviro ir (arba) kartu vartojamų vaistinių preparatų koncentraciją serume.

Jeigu vartojama ar neseniai vartota nefrotoksinių vaistinių preparatų, Stribild vartoti reikia vengti. Dalis tokių vaistų pavyzdžiš apima, bet jais neapsiriboja, aminoglikozidus, amfotericiną B, foskarnetą, ganciklovirą, pentamidiną, vankomiciną, cidofovirą ar interleukiną-2 (dar vadinamą aldesleukinu).

Kitos sąveikos

Sąveikos tarp Stribild komponentų ir galimų kartu vartoti vaistinių preparatų yra žemiau pateiktoje 1 lentelėje (joje naudojamos santrumpos: padidėjimas – „↑“, sumažėjimas – „↓“, jei pokyčio nebuvo – „↔“). Aprašyta sąveika, paremta tyrimais, atliktais su Stribild komponentais, vartojant juos kaip atskirus preparatus ir (arba) vartojant juos kartu, arba galima vaistų sąveika, kuri gali pasireikšti vartojant Stribild.

1 lentelė: Individualių Stribild komponentų sąveikos su kitais vaistiniais preparatais

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} ¹ vidutinis procentinis pokytis	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Stribild
ANTIINFEKGINIAI		
Priešgrybeliniai preparatai		
Ketokonazolas (200 mg du kartus per parą) / elvitegraviras (150 mg kartą per parą) ²	Elvitegraviras: AUC: ↑ 48 % C _{min} : ↑ 67 % C _{max} : ↔ Vartojant kartu su Stribild, gali padidėti ketokonazolo ir (arba) kobicistato koncentracija.	Vartojant kartu su Stribild, didžiausia ketokonazolo paros dozė neturi viršyti 200 mg per parą. Vartoti kartu reikia atsargiai, rekomenduojama kliniškai stebėti.
Itrakonazolas ³ Vorikonazolas ³ Pozakonazolas ³ Flukonazolas	Sąveikos tyrimų neatlikta nė su vienu Stribild komponentu. Vartojant kartu su kobicistatu, gali padidėti itrakonazolo, flukonazolo ir pozakonazolo koncentracija. Vartojant kartu su Stribild, gali padidėti arba sumažėti vorikonazolo koncentracija.	Vartojant kartu su Stribild, reikia kliniškai stebėti. Vartojant kartu su Stribild, didžiausia itrakonazolo paros dozė neturi viršyti 200 mg per parą. Vorikonazolo vartojimui kartu su Stribild pagrįsti reikia įvertinti naudos ir rizikos santykį.

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} ¹ vidutinis procentinis pokytis	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Stribild
Antimikobakteriniai preparatai		
Rifabutinas (150 mg kas antrą parą) / elvitegraviras (150 mg kartą per parą) / kobicistatas (150 mg kartą per parą)	<p>Kartu vartojant stiprų CYP3A induktorių rifabutina, gali reikšmingai sumažėti kobicistato ir elvitegraviro koncentracija plazmoje ir dėl to sumažėti gydymasis poveikis bei išsivystyti atsparumas.</p> <p>Rifabutinas: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>25-O-dezacetil-rifabutinas AUC: ↑ 525 % C_{min}: ↑ 394 % C_{max}: ↑ 384 %</p> <p>Elvitegraviras: AUC: ↓ 21 % C_{min}: ↓ 67 % C_{max}: ↔</p>	<p>Kartu vartoti Stribild ir rifabutina nerekomenduojama. Jei reikia kartu vartoti šiuos preparatus, rekomenduojama rifabutino dozė yra 150 mg 3 kartus per savaitę nustatytais dienomis (pvz., pirmadienį, trečiadienį ir penktadienį).</p> <p>Dėl tikėtino rifabutino poveikio padidėjimo reikia atidžiau stebėti, ar nepasireiškia su dezacetil-rifabutinu susijusios nepageidaujamos reakcijos, įskaitant neutropeniją ir uveitą.</p> <p>Tolesnis rifabutino dozės mažinimas neištirtas. Reikia turėti galvoje, kad vartojant 150 mg du kartus per savaitę dozę rifabutino ekspozicija gali nebūti optimali, tokiu būdu gali išsivystyti atsparumas rifamicinui ir gydymas gali būti nesėkmingas.</p>
Antivirusinės medžiagos nuo hepatito C viruso (HCV)		
Ledipasviras / sofosbuviras	<p>Sąveikos tyrimų su Stribild neatlikta.</p> <p>Vartojant kartu su Stribild, gali padidėti tenofoviro ekspozicija.</p>	<p>Dėl Stribild ir ledipasviro / sofosbuviro vartojimo kartu padidėjusi tenofoviro koncentracija plazmoje gali padidinti su tenofoviro dizoproksiliu susijusias nepageidaujamas reakcijas, įskaitant inkstų sutrikimus. Tenofoviro dizoproksilio saugumas vartojant kartu su ledipasviru / sofosbuviru ir farmakokinetiką stiprinančia medžiaga (pvz., kobicistatu) neištirtas.</p>
Ledipasviras / sofosbuviras (90 mg / 400 mg kartą per parą) + elvitegraviras / kobicistatas (150 mg / 150 mg kartą per parą)	<p>Nustatyta:</p> <p>Ledipasviras: AUC: ↑ 78 % C_{min}: ↑ 91 % C_{max}: ↑ 63 %</p> <p>Sofosbuviras: AUC: ↑ 36 % C_{min}: N/A C_{max}: ↑ 33 %</p> <p>GS-331007⁵: AUC: ↑ 44 % C_{min}: ↑ 53 % C_{max}: ↑ 33 %</p> <p>Elvitegraviras: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 36 % C_{max}: ↔</p> <p>Kobicistatas: AUC: ↑ 59 % C_{min}: ↑ 325 % C_{max}: ↔</p>	<p>Jei kitų alternatyvų nėra, tokį derinį reikia vartoti atsargiai, dažnai tikrinant inkstų veiklą (žr. 4.4 skyrių).</p>

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} ¹ vidutinis procentinis pokytis	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Stribild
Sofosbuviras / velpatasviras (400 mg / 100 mg kartą per parą) + elvitegraviras / kobicistatas / emtricitabinas / tenofoviras dizoproksilis (150 mg / 150 mg / 200 mg / 245 mg kartą per parą)	Sofosbuviras: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ⁵ : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 45 % Velpatasviras: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 37 % Elvitegraviras: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Kobicistatas: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 71 % Emtricitabinas: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofoviras: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 36 % C _{min} : ↑ 45 %	Dėl Stribild ir sofosbuviro / velpatasviro vartojimo kartu padidėjusi tenofoviro koncentracija plazmoje gali padidinti su tenofoviru dizoproksiliu susijusias nepageidaujamas reakcijas, įskaitant inkstų sutrikimus. Tenofoviro dizoproksilio saugumas vartojant kartu su sofosbuviru / velpatasviru ir farmakokinetiką stiprinančia medžiaga (pvz., kobicistatu) neištirtas. Tokį derinį reikia vartoti atsargiai, dažnai tikrinant inkstų veiklą (žr. 4.4 skyrių).

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} ¹ vidutinis procentinis pokytis	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Stribild
Sofosbuviras / velpatasviras / voksilapreviras (400 mg / 100 mg / 100 mg+100 mg kartą per parą) ⁶ + emtricitabinas / tenofoviras dizoproksilis (200 mg / 245 mg kartą per parą) ⁷	<p>Vartojant kartu su Stribild, gali padidėti tenofoviro ekspozicija.</p> <p>Emtricitabinas: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofoviras: AUC: ↑ 39 % C_{max}: ↑ 48 % C_{min}: ↑ 47 %</p>	Dėl Stribild ir sofosbuviro / velpatasviro / voksilapreviro vartojimo kartu, padidėjusi tenofoviro koncentracija plazmoje gali padidinti su tenofoviru dizoproksiliu susijusias nepageidaujamas reakcijas, įskaitant inkstų sutrikimus. Tenofoviro dizoproksilio saugumas vartojant kartu su sofosbuviru, velpatasviru ir voksilapreviru bei farmakokinetiką stiprinančia (pvz., kobicistatu) medžiaga nenustatytas.
Sofosbuviras / velpatasviras / voksilapreviras (400 mg / 100 mg / 100 mg+100 mg kartą per parą) ⁶ + elvitegraviras / kobicistatas (150 mg / 150 mg kartą per parą) ⁸	<p>Sofosbuviras: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 27 % C_{min}: N/A</p> <p>GS-331007⁵: AUC: ↑ 43 % C_{max}: ↔ C_{min}: N/A</p> <p>Velpatasviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 46%</p> <p>Voksilapreviras: AUC: ↑ 171 % C_{max}: ↑ 92 % C_{min}: ↑ 350 %</p> <p>Elvitegraviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 32 %</p> <p>Kobicistatas: AUC: ↑ 50 % C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 250 %</p>	Tokį derinį reikia vartoti atsargiai, dažnai tikrinant inkstų veiklą (žr. 4.4 skyrių).

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} ¹ vidutinis procentinis pokytis	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Stribild
Nukleozidų atvirktinės transkriptazės inhibitoriai (NATI)		
Didanozinas	Kartu vartojant tenofovirą dizoproksilį ir didanoziną, 40-60 % padidėja sisteminė didanozino ekspozicija.	<p>Kartu vartoti Stribild ir didanoziną nerekomenduojama.</p> <p>Dėl padidėjusios sisteminės didanozino ekspozicijos gali padaugėti su didanozinu susijusių nepageidaujamų reakcijų. Retai buvo gauta pranešimų apie pankreatito ir laktacidozės atvejus, kurie kartais buvo mirtini. Tenofoviro dizoproksilio ir 400 mg didanozino dozės per parą vartojimas buvo susijęs su reikšmingu CD4 ląstelių kiekio sumažėjimu, galimai dėl intraląstelinės sąveikos, dėl kurios padaugėja fosforilinto (t. y. aktyvaus) didanozino. Iki 250 mg sumažintų didanozino dozių vartojimas taikant gydymą tenofoviro dizoproksiliu buvo susijęs su dažnu virusologinio gydymo neveiksmingumu, kai buvo vartojami keli iširti ŽIV-1 infekcijos gydymui skirtų vaistinių preparatų deriniai.</p> <p>Vis dėlto, jei anksčiau didanoziną vartojusiems pacientams pradedama skirti Stribild arba nutraukiamas Stribild vartojimas ir keičiamas gydymo režimas įtraukiant didanoziną, gali būti trumpas laikotarpis, kai plazmoje būna didanozino ir tenofoviro kiekiai, kuriuos įmanoma išmatuoti</p>
Makrolidų grupės antibiotikai		
Klaritromicinas	<p>Sąveikos tyrimų neatlikta nė su vienu Stribild komponentu.</p> <p>Kartu vartojant Stribild, gali pakisti klaritromicino ir (arba) kobicistato koncentracija.</p>	Pacientams, kurių inkstų funkcija normali arba lengvai sutrikusi (kreatinino klirensas 60-90 ml/min.), dozės koreguoti nereikia. Pacientus, kurių kreatinino klirensas < 90 ml/min., reikia kliniškai stebėti. Pacientams, kurių kreatinino klirensas < 60 ml/min., gali reikėti skirti kitus antibakterinius preparatus.
Telitromicinas	<p>Sąveikos tyrimų neatlikta nė su vienu Stribild komponentu.</p> <p>Kartu vartojant Stribild, gali pakisti telitromicino ir (arba) kobicistato koncentracija.</p>	Kartu vartojant Stribild, rekomenduojama kliniškai stebėti.

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} ¹ vidutinis procentinis pokytis	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Stribild
GLIUKOKORTIKOIDAI		
Kortikosteroidai		
<p>Kortikosteroidai, kuriuos daugiausia metabolizuoja CYP3A (įskaitant betametazoną, budezonidą, flutikazoną, mometazoną, prednizoną, triamcinoloną).</p>	<p>Sąveikos tyrimų neatlikta nė su vienu Stribid komponentu.</p> <p>Vartojant šių vaistinių preparatų kartu su Stribid, gali padidėti jų koncentracijos kraujo plazmoje ir dėl to gali sumažėti kortizolio koncentracijos kraujo serume.</p>	<p>Kartu vartojant Stribild ir kortikosteroidų, kuriuos metabolizuoja CYP3A (pvz flutikazono propionato arba kitų įkvepiamųjų ar į nosį vartojamųjų kortikosteroidų) gali padidėti sisteminio kortikosteroidų poveikio, įskaitant Kušingo sindromą ir antinksčių žievės veiklos slopinimą, rizika.</p> <p>Vartoti kartu su CYP3A metabolizuojamais kortikosteroidais nerekomenduojama, išskyrus atvejus, kai galima naudoti pacientui viršijama keliamą riziką – tokiu atveju turi būti stebima, ar pacientams nepasireiškia sisteminis kortikosteroidų poveikis. Turi būti apsvarstyti alternatyvūs kortikosteroidų, kurių metabolizmas mažiau priklauso nuo CYP3A, pvz., į nosį ar įkvepiant vartojamo beklometazono, skyrimas, ypač ilgalaikiam vartojimui.</p> <p>Dėl kartu vartojamųjų ant odos vartojamųjų kortikosteroidų, kurie yra jautrūs CYP3A slopinimui, žr. kortikosteroido skyrimo informacijoje sąlygas arba vartojimus, kurie padidina sisteminę absorbciją.</p>
VAISTINIAI PREPARATAI arba GERIAMIEJI PAPILDAI, KURIŲ SUDĖTYJE YRA POLIVALENTINIŲ KATIJONŲ (pvz., Mg, Al, Ca, Fe, Zn)		
<p>Antacidinių vaistinių preparatų suspensija, kurios sudėtyje yra magnio / aliuminio (20 ml vienkartinė dozė) / elvitegraviras (50 mg vienkartinė dozė) / ritonaviras (100 mg vienkartinė dozė)</p>	<p>Elvitegraviras (antacidinių vaistinių preparatų suspensija po ± 2 valandų): AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Elvitegraviras (vartojamas kartu): AUC: ↓ 45 % C_{min}: ↓ 41 % C_{max}: ↓ 47 %</p> <p>Vartojant antacidinius vaistinius preparatus, elvitegraviro koncentracija plazmoje yra mažesnė dėl vietinio kompleksų susidarymo virškinimo trakte, o ne dėl pakitusio skrandžio pH.</p>	<p>Rekomenduojama Stribild ir antacidinius vaistinius preparatus arba vaistinius preparatus ar geriamuosius papildus, kurių sudėtyje yra polivalentinių katijonų, vartoti su mažiausiai 4 valandų pertrauka.</p> <p>Informacijos apie kitus skrandžio sulčių rūgštingumą mažinančius preparatus (pvz., H₂-receptorių antagonistus ir protonų siurblio inhibitorius) pateikta poskyryje „Tyrimai, atlikti su kitais vaistiniaisiais preparatais“.</p>

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} ¹ vidutinis procentinis pokytis	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Stribild
Papildai, kurių sudėtyje yra kalcio arba geležies (įskaitant multivitaminus). Kiti antacidiniai vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra katijonų. Vidurių laisvinamieji vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra katijonų Sukralfatas Buferiniai vaistiniai preparatai	Sąveikos tyrimų neatlikta nė su vienu Stribild komponentu. Tikėtina, kad vartojant antacidinių vaistinių preparatų arba vaistinių preparatų ar geriamųjų papildų, kurių sudėtyje yra polivalentinių katijonų, elvitegraviro koncentracija plazmoje būna mažesnė dėl vietinio kompleksų susidarymo virškinimo trakte, o ne dėl pakitusio skrandžio pH.	
GERIAMIEJI PREPARATAI NUO DIABETO		
Metforminas	Sąveikos tyrimų neatlikta nė su vienu Stribild komponentu. Kobicistatas grįžtamai slopina MATE1 ir vartojant kartu su Stribild gali padidėti metformino koncentracija.	Rekomenduojama atidžiai stebėti Stribild vartojančius pacientus ir koreguoti metformino dozę.
NARKOTINIAI ANALGETIKAI		
Metadonas / elvitegraviras / kobicistatas	Metadonas AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Kobicistatas: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Elvitegraviras: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Metadono dozės koreguoti nereikia.
Metadonas / tenofoviras dizoproksilis	Metadonas AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Tenofoviras: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} ¹ vidutinis procentinis pokytis	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Stribild
Buprenorfinas/naloksonas/ elvitegraviras/kobicistatas	<p>Buprenorfinas AUC: ↑ 35 % C_{min}: ↑ 66 % C_{max}: ↔</p> <p>Naloksonas: AUC: ↓ 28 % C_{max}: ↓ 28 %</p> <p>Kobicistatas: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Elvitegraviras: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p>	Buprenorfino/naloksono dozės koreguoti nereikia.
GERIAMIEJI KONTRACEPTIKAI		
Drospirenonas/etinilestradiolis (3 mg/0,02 mg vienkartinė dozė)/kobicistatas (150 mg kartą per parą)	<p>Sąveikos tyrimų su Stribild neatlikta.</p> <p><i>Tikimasi</i> Drospirenonas: AUC: ↑</p>	Vartojant kartu su kobicistato turinčiais preparatais, gali padidėti drospirenono koncentracija plazmoje. Dėl galimos hiperkalemijos rekomenduojamas klinikinis būklės stebėjimas.
Norgestimatas (0,180/0,215 mg kartą per parą)/etinilestradiolis (0,025 mg kartą per parą)/ Elvitegraviras (150 mg q.d.)/kobicistatas (150 mg kartą per parą) ⁴	<p>Norgestimatas: AUC: ↑ 126 % C_{min}: ↑ 167 % C_{max}: ↑ 108 %</p> <p>Etinilestradiolis: AUC: ↓ 25 % C_{min}: ↓ 44 % C_{max}: ↔</p> <p>Elvitegraviras: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p>	<p>Kartu vartoti Stribild ir bet kokią hormoninių kontraceptiką reikia atsargiai. Hormoninio kontraceptiko sudėtyje turi būti mažiausiai 30 µg etinilestradiolio ir progestogeno drospirenono arba norgestimato, arba pacientai turi naudoti kitą patikimą kontracepcijos metodą (žr. 4.4 ir 4.6 skyrius).</p> <p>Žymaus progestogenų ekspozicijos padidėjimo ilgalaikis poveikis nežinomas.</p>
ANTIARITMINIAI VAISTINIAI PREPARATAI		
Digoksino (0,5 mg vienkartinė dozė)/kobicistato (150 mg kartotinės dozės)	<p>Digoksinas: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 41 %</p>	Vartojant digoksiną kartu su Stribild, rekomenduojama stebėti digoksino koncentraciją.
Dizopiramidas Flekainidas Sisteminio būdu vartojamas lidokainas Meksilitinas Propafenonas	<p>Sąveikos tyrimų neatlikta nė su vienu Stribild komponentu.</p> <p>Vartojant kartu su kobicistatu, gali padidėti šių antiaritminių vaistinių preparatų koncentracija.</p>	Vartoti su Stribild reikia atsargiai, rekomenduojama kliniškai stebėti.
ANTIHIPERTENZINIAI VAISTINIAI PREPARATAI		
Metoprololis Timololis	<p>Sąveikos tyrimų neatlikta nė su vienu Stribild komponentu.</p> <p>Vartojant kartu su kobicistatu, gali padidėti beta blokatorių koncentracija.</p>	Vartojant šiuos preparatus kartu su Stribild, rekomenduojama kliniškai stebėti ir gali reikėti mažinti antihipertenzinių vaistinių preparatų dozę.

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} ¹ vidutinis procentinis pokytis	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Stribild
Amlodipinas Diltiazemas Felodipinas Nikardipinas Nifedipinas Verapamilis	Sąveikos tyrimų neatlikta nė su vienu Stribild komponentu. Vartojant kartu su kobicistatu, gali padidėti kalcio kanalų blokatorių koncentracija.	Vartojant šiuos vaistinius preparatus kartu su Stribild, rekomenduojama kliniškai stebėti gydymą ir nepageidaujamą poveikį.
ENDOTELINO RECEPTORIŲ ANTAGONISTAI		
Bozentanas	Sąveikos tyrimų neatlikta nė su vienu Stribild komponentu. Vartojant kartu su Stribild, gali sumažėti elvitegraviro ir (arba) kobicistato ekspozicija ir gydomasis poveikis bei išsivystyti atsparumas.	Gali reikėti skirti kitus endotelino receptorių antagonistus.
ANTIKOAGULIANTAI		
Dabigatranas	Sąveikos tyrimų neatlikta nė su vienu Stribild komponentu. Vartojant kartu su Stribid, gali padidėti dabigatranas koncentracija plazmoje ir galimas panašus poveikis, kaip vartojant kartu su kitais stipriais P-gp inhibitoriais.	Stribild vartoti kartu su dabigatranu negalima.
Apiksabanas Rivaroksabanas Edoksabanas	Sąveikos tyrimų neatlikta nė su vienu Stribild komponentu. Vartojant kartu su Stribid gali padidėti TGAK koncentracija plazmoje, todėl gali padidėti kraujavimo rizika.	Stribid vartoti kartu su apiksabanu, rivaroksabanu arba edoksabanu nerekomenduojama.
Varfarinas	Sąveikos tyrimų neatlikta nė su vienu Stribild komponentu. Vartojant kartu su Stribild, gali pakisti varfarino koncentracija.	Vartojant kartu su Stribild, rekomenduojama stebėti tarptautinį normalizuotą santykį (TNS). Nutraukus gydymą Stribild, TNS reikia toliau stebėti kelias savaites.
ANTITROMBOCITINIAI VAISTINIAI PREPARATAI		
Klopidogrelis	Sąveikos tyrimų neatlikta nė su vienu Stribild komponentu. Tikėtina, kad klopidogrelį vartojant kartu su kobicistatu sumažėja klopidogrelis aktyvaus metabolito koncentracija plazmoje ir dėl to gali susilpnėti antitrombotinis klopidogrelis poveikis.	Kartu vartoti klopidogrelį ir Stribild nerekomenduojama.
Prazugrelis	Sąveikos tyrimų neatlikta nė su vienu Stribild komponentu. Nėra tikėtina, kad Stribild turėtų kliniškai reikšmingą poveikį prazugrelis aktyviam metabolitui.	Prazugrelis dozės koreguoti nereikia.

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} ¹ vidutinis procentinis pokytis	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Stribild
VAISTINIAI PREPARATAI NUO TRAUKULIŲ		
Karbamazepinas (200 mg du kartus per parą)/elvitegraviras (150 mg kartą per parą)/kobicistatas (150 mg kartą per parą)	<p>Kartu vartojant stiprų CYP3A induktorių karbamazepiną, gali reikšmingai sumažėti kobicistato ir elvitegraviro koncentracija plazmoje ir dėl to sumažėti gydomas poveikis bei išsivystyti atsparumas.</p> <p>Karbamazepinas: AUC: ↑ 43 % C_{min}: ↑ 51 % C_{max}: ↑ 40 %</p> <p>Elvitegraviras: AUC: ↓ 69 % C_{min}: ↓ 97 % C_{max}: ↓ 45 %</p> <p>Kobicistatas: AUC: ↓ 84 % C_{min}: ↓ 90 % C_{max}: ↓ 72 %</p> <p>Karbamazepin-10,11-epoksidas: AUC: ↓ 35 % C_{min}: ↓ 41 % C_{max}: ↓ 27 %</p>	Stribild vartoti kartu su karbamazepinu, fenobarbitaliu ar fenitoinu negalima (žr. 4.3 skyrių).
INHALIACINIS BETA ANTAGONISTAS		
Salmeterolis	<p>Sąveikos tyrimų neatlikta nė su vienu Stribild komponentu.</p> <p>Vartojant kartu su Stribild, gali padidėti salmeterolio koncentracijos plazmoje, kurios gali sukelti sunkias ir (arba) gyvybei pavojingas reakcijas.</p>	Kartu vartoti salmeterolį ir Stribild nerekomenduojama.
HMG CO-A REDUKTAZĖS INHIBITORIAI		
Rozuvastatinas (10 mg vienkartinė dozė)/elvitegraviras (150 mg vienkartinė dozė)/kobicistatas (150 mg vienkartinė dozė)	<p>Elvitegraviras: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Rozuvastatinas: AUC: ↑ 38 % C_{min}: Nėra duomenų C_{max}: ↑ 89 %</p>	Vartojant kartu su elvitegraviru ir kobicistatu, laikinai padidėja rozuvastatino koncentracija. Vartojant rozuvastatiną kartu su Stribild, dozės koreguoti nereikia.
Atorvastatinas (10 mg vienkartinė dozė)/elvitegraviras (150 mg kartą per parą)/kobicistatas (150 mg kartą per parą)/emtricitabinas (200 mg kartą per parą)/tenofoviras alafenamidas (10 mg kartą per parą)	<p>Atorvastatinas: AUC: ↑ 160 % C_{min}: NA C_{max}: ↑ 132 %</p> <p>Elvitegraviras: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p>	Vartojant kartu su elvitegraviru ir kobicistatu, padidėja atorvastatino koncentracija. Kai vartojama kartu su Stribild, pradėkite nuo mažiausios įmanomos atorvastatino dozės ir atidžiai stebėkite.

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C_{max}, C_{min}¹ vidutinis procentinis pokytis	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Stribild
Pitavastatinas	Sąveikos tyrimų neatlikta nė su vienu Stribild komponentu. Vartojant kartu su elvitegraviru ir kobicistatu, gali padidėti pitavastatino koncentracija.	Vartoti Stribild kartu su pitavastatinu reikia atsargiai.
Pravastatinas Fluvastatinas	Sąveikos tyrimų neatlikta nė su vienu Stribild komponentu. Vartojant kartu su elvitegraviru ir kobicistatu, gali laikinai padidėti šių HMG Co-A reduktazės inhibitorių koncentracija.	Vartojant kartu su Stribild, dozės koreguoti nereikia.
Lovastatinas Simvastatinas	Sąveikos tyrimų neatlikta nė su vienu Stribild komponentu.	Stribild vartoti kartu su lovastatinu ir simvastatinu negalima (žr. 4.3 skyrių).
5 TIPO FOSFODIESTERAZĖS (FDE-5) INHIBITORIAI		
Sildenafilis Tadalafilis Vardenafilis	Sąveikos tyrimų neatlikta nė su vienu Stribild komponentu. FDE-5 inhibitorius daugiausiai metabolizuoja CYP3A. Vartojant kartu su Stribild, gali padidėti sildenafilio ir tadalafilio koncentracija plazmoje ir dėl to pasireikšti su FDE-5 inhibitoriais susijusios nepagedaujamos reakcijos.	Kartu vartoti Stribild ir sildenafilio arterinei plaučių hipertenzijai gydyti negalima. Kartu vartojant Stribild ir tadalafilį arterinei plaučių hipertenzijai gydyti, reikia imtis atsargumo priemonių, pavyzdžiui, gali reikėti sumažinti dozę. Gydant erekcijos disfunkciją, kartu su Stribild rekomenduojama vartoti vieną ne didesnę kaip 25 mg sildenafilio dozę per 48 valandas, ne didesnę kaip 2,5 mg vardenafilio dozę per 72 valandas arba ne didesnę kaip 10 mg tadalafilio dozę per 72 valandas.
ANTIDEPRESANTAI		
Escitalopramas Trazodonas	Sąveikos tyrimų neatlikta nė su vienu Stribild komponentu. Vartojant kartu su kobicistatu, gali padidėti trazodono koncentracija.	Rekomenduojama atidžiai titruoti antidepresantų dozę ir stebėti atsaką į antidepresantus.
IMUNOSUPPRESANTAI		
Ciklosporinas Sirolimusas Takrolimusas	Sąveikos tyrimų neatlikta nė su vienu Stribild komponentu. Vartojant kartu su kobicistatu, gali padidėti šių imunosupresinių preparatų koncentracija.	Vartojant kartu su Stribild, rekomenduojama stebėti gydomąjį poveikį.
RAMINAMIEJI / MIGDOMIEJI VAISTINIAI PREPARATAI		
Buspironas Klorazepatas Diazepamas Estazolamas Flurazepamas Per burną vartojamas midazolamas Triazolamas Zolpidemas	Sąveikos tyrimų neatlikta nė su vienu Stribild komponentu. Midazolamą ir triazolamą daugiausiai metabolizuoja CYP3A. Vartojant kartu su Stribild, gali padidėti šių vaistų koncentracijos plazmoje, kurios gali sukelti sunkias ir (arba) gyvybei pavojingas reakcijas.	Kartu vartoti Stribild ir per burną vartojamų midazolamo ir triazolamo negalima (žr. 4.3 skyrių). Vartojant kartu su kitais raminamaisiais / migdomaisiais vaistiniais preparatais, gali reikėti mažinti dozę ir rekomenduojama stebėti koncentraciją.

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} ¹ vidutinis procentinis pokytis	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Stribild
VAISTINIAI PREPARATAI NUO PODAGROS		
Kolchicinas	Sąveikos tyrimų neatlikta nė su vienu Stribild komponentu. Vartojant kartu su Stribild, gali padidėti šio vaisto koncentracijos plazmoje.	Gali reikėti mažinti kolchicino dozę. Stribild negalima vartoti kartu su kolchicinu pacientams, kuriems nustatytas inkstų ar kepenų funkcijos sutrikimas.

N/A = netaikoma

NA = neapskaičiuota

TGAK = tiesioginis geriamasis antikoaguliantas

¹ Kai yra vaistų sąveikos tyrimų duomenų.

² Tyrimai buvo atlikti su ritonaviru sustiprintu elvitegraviru.

³ Tai yra vienos klasės vaistai, kurių panašią sąveiką galima numatyti.

⁴ Tyrimas atliktas su Stribild.

⁵ Pagrindinis kraujotakos sistemoje esantis sofosbuviuro metabolitas.

⁶ Tyrimas atliktas papildomai skiriant 100 mg voksilapreviro, kad būtų pasiekta HCV infekuotiems pacientams numatoma voksilapreviro ekspozicija.

⁷ Tyrimas atliktas skiriant emtricitabino / tenofoviro dizoproksilio su darunaviru (800 mg) ir ritonaviru (100 mg).

⁸ Tyrimas atliktas skiriant elvitegraviro / kobicistato / emtricitabino / tenofoviro alafenamido fiksuotos dozės derinio tablete.

Tyrimai, atlikti su kitais vaistiniais preparatais

Remiantis su Stribild komponentais atliktais vaistų sąveikos tyrimais, nebuvo stebėtos arba tikėtinos jokios kliniškai reikšmingos vaistų sąveikos tarp Stribild komponentų ir šių vaistinių preparatų: entekaviro, famcikloviro, famotidino, omeprazolo, ribavirino ir sertralino.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys / vyrų ir moterų kontracepcija

Vartojant Stribild, kartu reikia naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą (žr. 4.5 skyrių).

Nėštumas

Duomenų apie Stribild vartojimą nėščioms moterims nėra arba jų nepakanka (duomenų yra mažiau kaip apie 300 nėštumų baigtis). Tačiau daug duomenų apie nėščias moteris (duomenys daugiau nei apie 1 000 nėštumų baigčių) nerodo su emtricitabinu ir tenofoviro dizoproksilium susijusio poveikio apsigimimams ar toksinio poveikio vaisiui (ar) naujagimiui.

Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo toksinio poveikio reprodukcijai neparodė (žr. 5.3 skyrių).

Gydant kobicistatu ir elvitegraviru antruoju ir trečiuoju nėštumo trimestrais, nustatyta mažesnė elvitegraviro ekspozicija (žr. 5.2 skyrių). Kobicistato koncentracija mažėja ir gali neužtikrinti pakankamo sustiprinimo. Reikšmingas elvitegraviro ekspozicijos sumažėjimas gali lemti virusologinę nesėkmę ir padidinti ŽIV infekcijos perdavimo iš motinos vaikui riziką. Todėl gydymo Stribild negalima pradėti nėštumo metu, o gydymo Stribild metu pastojusioms moterims turi būti paskirtas alternatyvus gydymo režimas (žr. 4.4 skyrius).

Žindymas

Nežinoma, ar elvitegraviras ar kobicistatas išsiskiria į motinos pieną. Nustatyta, kad emtricitabinas ir tenofoviras išsiskiria į gydomų moterų pieną. Tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, kad elvitegraviras, kobicistatas ir tenofoviras išsiskiria į pieną. Nėra pakankamai duomenų apie elvitegraviro, kobicistato, emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio poveikį naujagimiams / kūdikiams. Todėl Stribild neturi būti vartojamas žindymo metu.

Siekiant išvengti ŽIV perdavimo kūdikiui, ŽIV infekuotoms moterims rekomenduojama nežindyti savo kūdikių.

Vaisingumas

Duomenų apie Stribild poveikį žmonių vaisingumui nėra. Tyrimai su gyvūnais elvitegraviro, kobicistato, emtricitabino arba tenofoviro dizoproksilio kenksmingo toksinio poveikio vaisingumui neparodė.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Stribild gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Tačiau pacientus reikia informuoti, kad gydant Stribild pranešta apie galvos svaigimus, nuovargį ir nemigą.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Manoma, kad dažniausiai pasitaikančios nepageidaujamos reakcijos, kurių ryšys su Stribild galimas arba tikėtinas, nustatytas 144 savaičių trukmės klinikiniuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo dar negydyti suaugę pacientai, buvo pykinimas (16 %) ir viduriavimas (12 %).

Atliekant 48 savaites trukusius klinikinius tyrimus, kuriuose dalyvavo suaugę pacientai, kurių virusologinis atsakas nuslopintas, dažniausiai pasitaikančios nepageidaujamos reakcijos į Stribild buvo pykinimas (nuo 3 % iki 5 %) ir nuovargis (6 %).

Gauta pranešimų apie retus inkstų funkcijos nepakankamumo, inkstų funkcijos sutrikimo ir nedažnus proksimalinės inkstų tubulopatijos (įskaitant Fanconi sindromą) atvejus, kartais sąlygojančius kaulų pokyčius (retais atvejais sukeliančius lūžius), pacientams, vartojantiems tenofoviro dizoproksilio. Stribild vartojantiems pacientams rekomenduojama stebėti inkstų funkciją (žr. 4.4 skyrių). Nutraukus gydymą Stribild pacientams, kurie yra infekuoti ŽIV kartu su HBV, gali pasireikšti sunkių hepatito paūmėjimų (žr. 4.4 skyrių).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos į Stribild, nustatytos 3 fazės klinikinių tyrimų GS-US-236-0102 ir GS-US-236-0103 metu, ir nepageidaujamos reakcijos į gydymą emtricitabinu ir tenofoviru dizoproksiliu, remiantis klinikinių tyrimų metu ir po vaisto pateikimo į rinką gautais duomenimis, vartojant kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistinėmis preparatais, išvardytos 2 lentelėje pagal organų sistemų klases ir didžiausią nustatytą dažnį. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka. Atvejai apibūdinami kaip labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$) arba reti (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$).

2 lentelė. Su Stribild vartojimu susijusių nepageidaujamų reakcijų santrauka, remiantis 3 fazės klinikinių tyrimų GS-US-236-0102 ir GS-US-236-0103 patyrimu ir nepageidaujamų reakcijų į gydymą emtricitabinu ir tenofoviru dizoproksiliu santrauka, remiantis klinikinių tyrimų metu ir po vaisto pateikimo į rinką gautais duomenimis, vartojant kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistinėmis preparatais

Dažnis	Nepageidaujama reakcija
<i>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai:</i>	
Dažni:	neutropenija ¹
Nedažni:	anemija ^{1,2}
<i>Imuninės sistemos sutrikimai:</i>	
Dažni:	alerginė reakcija ¹

Dažnis	Nepageidaujama reakcija
<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai:</i>	
Labai dažni:	hipofosfatemija ^{1,3}
Dažni:	hiperglikemija ¹ , hypertriglyceridaemia ¹ , sumažėjęs apetitas
Nedažni:	hipokalemija ^{1,3}
Reti:	laktacidozė ¹
<i>Psichikos sutrikimai:</i>	
Dažni:	nemiga, nenormalūs sapnai
Nedažni:	savižudybės įsivaizdavimas ir mėginimas nusižudyti (pacientams, kuriems anksčiau pasireiškė depresija arba psichikos sutrikimas), depresija
<i>Nervų sistemos sutrikimai:</i>	
Labai dažni:	galvos skausmas, galvos svaigimas
<i>Virškinimo trakto sutrikimai:</i>	
Labai dažni:	viduriavimas, vėmimas, pykinimas
Dažni:	padidėjęs amilazės, taip pat ir kasos amilazės, aktyvumas ¹ , padidėjęs serumo lipazės aktyvumas ¹ , pilvo skausmas, dispepsija, vidurių užkietėjimas, pilvo tempimas ¹ , dujų susikaupimas žarnyne
Nedažni:	pankreatitas ¹
<i>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai:</i>	
Dažni:	padidėjęs transaminazių aktyvumas ¹ , hiperbilirubinemija ¹
Reti:	kepenų steatozė ¹ , hepatitas ¹
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai:</i>	
Labai dažni:	išbėrimas
Dažni:	pūslinis ir pūlinis išbėrimas ¹ , makulopapulinis išbėrimas ¹ , niežulys ¹ , dilgėlinė ¹ , odos spalvos pokyčiai (hiperpigmentacija) ^{1,2}
Nedažni:	Angioneurozinė edema ¹
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai:</i>	
Labai dažni:	padidėjęs kreatiniazės aktyvumas ¹
Nedažni:	rabdomiolizė ^{1,3} , raumenų silpnumas ^{1,3}
Reti:	osteomaliacija (pasireiškianti kaulų skausmu ir retais atvejais sukelti lūžius) ^{1,3,5} , miopatija ^{1,3}
<i>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai:</i>	
Dažni:	padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje ⁴
Nedažni:	inkstų nepakankamumas ⁴ , proksimalinė inkstų tubulopatija, įskaitant įgytąjį Fanconi sindromą ⁴ , proteinurija
Reti:	ūmi tubulinė nekrozė ¹ , nefritas (įskaitant ūmų intersticinį nefritą) ^{1,5} , nefrogeninis necukrinis diabetas ¹
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai:</i>	
Labai dažni:	astenija ¹
Dažni:	skausmas ¹ , nuovargis

¹ Ši nepageidaujama reakcija nebuvo pastebėta Stribild 3 fazės klinikinių tyrimų metu, bet nustatyta remiantis emtricitabino ar tenofoviro dizoproksilio klinikinių tyrimų metu ar po vaisto pateikimo į rinką gautais duomenimis, vartojant su kitais antiretrovirusiniais vaistinėmis preparatais.

² Dažnai pasitaikė anemija ir labai dažnai – odos spalvos pokyčiai (hiperpigmentacija), kai emtricitabinas buvo skiriamas pacientams vaikams.

³ Ši nepageidaujama reakcija gali pasireikšti kaip proksimalinės inkstų tubulopatijos pasekmė. Jeigu nėra šios būklės, manoma, kad reakcija nėra susijusi su tenofoviro dizoproksilio vartojimu.

⁴ Daugiau informacijos pateikta 4.8 skyriaus poskyryje „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“.

⁵ Ši nepageidaujama reakcija nustatyta po emtricitabino ar tenofoviro dizoproksilio pateikimo į rinką, bet nebuvo pastebėta emtricitabino atsiktinių imčių kontroliuojamo klinikinio tyrimo su ŽIV infekuotais suaugusiaisiais ar vaikais metu ar atsiktinių imčių kontroliuojamų klinikinių tyrimų, ar tenofoviro dizoproksilio išplėstinio vartojimo programos tenofovirui dezoproksiliui metu. Dažnio kategorija „nedažni“ buvo vertinama pagal statistinius skaičiavimus, remiantis bendru pacientų, vartojusių emtricitabiną atsiktinių imčių kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu (n = 1 563) ar tenofovirą dezoproksilį atsiktinių imčių kontroliuojamų klinikinių tyrimų ir išplėstinio vartojimo programos metu (n = 7 319).

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Inkstų funkcijos sutrikimas

Proksimalinė inkstų tubulopatija paprastai praeidavo arba susilpnėdavo, nutraukus tenofoviro dizoproksilio vartojimą. Tačiau kai kuriems pacientams, nepaisant tenofoviro dizoproksilio vartojimo nutraukimo, kreatinino klirensas sumažėjimas visiškai nepraėjo. Pacientams, kuriems yra inkstų

funkcijos sutrikimo rizika (pvz., pacientams, kuriems yra pradinių inkstų funkcijos sutrikimo rizikos faktorių, pažengusi ŽIV liga, arba pacientams, kurie kartu vartoja nefrotoksinius vaistus), yra padidėjusi rizika, kad inkstų funkcijos sutrikimo visiškai išgydyti nepavyks, nepaisant tenofoviro dizoprosilio vartojimo nutraukimo (žr. 4.4 skyrių).

Stribild klinikinių tyrimų metu per 144 savaites, 13 (1,9 %) tiriamieji Stribild grupėje (n = 701) ir 8 (2,3 %) tiriamieji ATV/r+FTC/tenofoviro dizoprosilio grupėje (n = 355) nutraukė tiriamojo vaisto vartojimą dėl inkstų nepageidaujamos reakcijos. 7 iš šių tiriamojo vaisto vartojimo nutraukimo atvejai Stribild grupėje ir 1 ATV/r+FTC/tenofoviro dizoprosilio grupėje buvo per pirmąsias 48 savaites. Vartojant Stribild nustatytų inkstų nepageidaujamų reakcijų tipai buvo tokie pat, kaip anksčiau nustatytos vartojant tenofovirą dizoprosilį. Keturių (0,6 %) iš Stribild vartojusių tiriamųjų laboratorinių tyrimų rezultatai rodė proksimalinę tubulopatiją, dėl kurios reikėjo nutraukti Stribild vartojimą per pirmąsias 48 savaites. Nuo 48 iki 144 savaitės papildomos proksimalinės inkstų kanalėlių disfunkcijos nenustatyta. Pradinio įvertinimo metu dviems iš keturių tiriamųjų nustatytas inkstų funkcijos sutrikimas (t. y. apskaičiuotasis kreatinino klirensas buvo mažesnis nei 70 ml/min.). Nutraukus Stribild vartojimą, šių 4 tiriamųjų laboratorinių tyrimų rezultatai, rodę proksimalinę tubulopatiją, pagerėjo be pasekmių, tačiau ne visiems tiriamiesiems visiškai praėjo. Trijų (0,8 %) iš ATV/r+FTC/tenofovirą dizoprosilį vartojusių tiriamųjų laboratorinių tyrimų rezultatai rodė proksimalinę inkstų kanalėlių disfunkciją, dėl kurios po 96 savaičių reikėjo nutraukti ATV/r+FTC/tenofoviro dizoprosilio vartojimą (žr. 4.4 skyrių).

Nustatyta, kad Stribild komponentas kobicistatas dėl kreatinino sekrecijos inkstų kanalėliuose slopinimo mažina apskaičiuotąjį kreatinino klirensą neveikdamas inkstų glomerulų funkcijos. Tyrimų GS-US-236-0102 and GS-US-236-0103 metu apskaičiuotasis kreatinino klirensas Stribild vartojimo pradžioje sumažėjo, po to stabilizavosi. Apskaičiuotojo glomerulų filtracijos greičio (angl. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR) vidutinis pokytis pagal Cockcroft-Gault metodą po 144 gydymo savaičių buvo $-14,0 \pm 16,6$ ml/min. vartojant Stribild, $-1,9 \pm 17,9$ ml/min. vartojant EFV/FTC/tenofovirą dizoprosilį ir $-9,8 \pm 19,4$ ml/min. vartojant ATV/r+FTC/tenofovirą dizoprosilį.

Laktacidozė

Vartojant tenofovirą dizoprosilį vieną arba kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais, nustatyta laktacidozės atvejų. Polinkį turintiems pacientams, pavyzdžiui, sergantiems nekompensuota kepenų liga arba kartu vartojantiems vaistinių preparatų, kurie žinomi kaip sukiantys laktacidozę, gydymo tenofoviru dizoprosiliu laikotarpiu yra padidėjusi sunkios laktacidozės, kuri gali būti mirtina, rizika.

Metabolizmo rodmenys

Gydymo antiretrovirusiniais preparatais metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje (žr. 4.4 skyrių).

Imuninės reaktyvacijos sindromas

ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems yra didelis imuninės sistemos nepakankamumas, pradėjus KARG, gali išsivystyti uždegiminė reakcija į besimptomes arba likusias oportunistines infekcijas. Esant imuninei reaktyvacijai, taip pat nustatyti autoimuniniai sutrikimai (pvz., Greivso liga ir autoimuninis hepatitas), tačiau nustatytas laikas iki ligos pradžios yra labiau kintamas ir šie reiškiniai gali pasireikšti praėjus daug mėnesių po gydymo (žr. 4.4 skyrių).

Kaulų nekrozė

Yra duomenų apie kaulų nekrozės atvejus, ypač pacientams, kuriems yra gerai žinomų rizikos veiksnių, toli pažengusi ŽIV liga arba ilgai taikomas KARG. Kaulų nekrozės atvejų dažnis nežinomas (žr. 4.4 skyrių).

Vaikų populiacija

Stribild tyrimai

Stribild saugumas buvo tiriamas per 48 savaičių trukmės atvirąjį klinikinį tyrimą, kuriame dalyvavo 50 ŽIV-1 infekuotų, dar negydytų pacientų vaikų nuo 12 iki < 18 metų amžiaus (GS-US-236-0112,

žr. 5.1 skyrių). Stribild saugumo profilis šiame tyrime buvo panašus kaip suaugusiųjų (žr. 4.8 skyrių, *Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje*). Tarp 50 pacientų vaikų, kuriems buvo skiriama Stribild, KMT vidurkis nuo tyrimo pradžios iki 48 savaitės padidėjo +0,68 % stuburo juosmeninėje dalyje ir +0,77 % visame kūne, išskyrus galvą. Tyrimo pradžioje užfiksuotų KMT Z įverčių (apskaičiuotų atsižvelgiant į ūgį ir amžių) vidurkio pokytis 48 savaitę buvo -0,09 stuburo juosmeninėje dalyje ir -0,12 visame kūne, išskyrus galvą.

Emtricitabino tyrimai

Su emtricitabinu susijusių nepageidaujamų reakcijų vertinimas pagrįstas patirtimi, sukaupta trijuose pediatriškuose tyrimuose (n = 169), kuriuose dar negydyti (n = 123) ir jau gydyti (n = 46) ŽIV infekuoti pacientai vaikai nuo 4 mėnesių iki 18 metų amžiaus buvo gydomi emtricitabinu kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistinėmis preparatais. Be nepageidaujamų reakcijų, kurios pasireiškė suaugusiesiems, klinikiniuose tyrimuose pacientams vaikams dažniau negu suaugusiesiems pasireiškė anemija (9,5 %) ir odos spalvos pasikeitimas (31,8 %) (žr. 4.8 skyrių, *Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje*).

Tenofoviro dizoprosilolio tyrimai

Su tenofoviro dizoprosilolio susijusių nepageidaujamų reakcijų vertinimas pagrįstas dviem atsitiktinių imčių tyrimais (tyrimai GS-US-104-0321 ir GS-US-104-0352), kuriuose dalyvavo 184 ŽIV-1 infekuoti pacientai vaikai (amžius nuo 2 iki < 18 metų), kuriems buvo 48 savaites skiriama tenofoviro dizoprosilolio (n = 93) arba placebo / aktyvaus palyginamojo preparato (n = 91) kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistinėmis preparatais (žr. 5.1 skyrių). Pacientams vaikams, kuriems buvo skiriama tenofoviro dizoprosilolio, nustatytos nepageidaujamos reakcijos nesiskyrė nuo nepageidaujamų reakcijų, kurios buvo nustatytos suaugusiesiems, dalyvavusiems tenofoviro dizoprosilolio klinikiniuose tyrimuose (žr. 4.8 skyrių, *Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje* ir 5.1 skyrių).

Pranešta apie pacientams vaikams sumažėjusį KMT. Tarp tirtų ŽIV-1 infekuotų paauglių (nuo 12 iki < 18 metų amžiaus), kuriems buvo skiriama tenofoviro dizoprosilolio, KMT Z įverčiai buvo mažesni negu tarp paauglių, kuriems buvo skiriama placebo. Tarp ŽIV-1 infekuotų vaikų (nuo 2 iki 15 metų amžiaus) KMT Z įverčiai buvo mažesni tų pacientų, kurie perėjo prie tenofoviro dizoprosilolio, negu tų, kurie toliau buvo gydomi taikant schemas su stavudinu arba zidovudinu (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

89 pacientams vaikams, kurių amžiaus mediana buvo 7 metai (nuo 2 iki 15 metų), per tyrimą GS-US-104-0352 laikotarpį, kurio mediana buvo 331 savaitė, buvo skirta tenofoviro dizoprosilolio. Aštuoniems iš 89 pacientų (9,0 %) tiriamojo vaisto vartojimas buvo nutrauktas dėl nepageidaujamų reiškinių, susijusių su inkstais. Penkių tiriamųjų (5,6 %) laboratoriniai rodikliai kliniškai atitiko proksimalinę inkstų tubulopatiją, 4 iš jų tenofoviro dizoprosilolio vartojimą nutraukė. Septynių pacientų apskaičiuotasis glomerulų filtracijos greitis (angl. *glomerular filtration rate*, GFR) buvo nuo 70 iki 90 ml/min./1,73 m². 3 iš šių pacientų apskaičiuotasis GFR terapijos metu kliniškai reikšmingai sumažėjo, bet nutraukus tenofoviro dizoprosilolio vartojimą jis vėl padidėjo.

Duomenų apie saugumą jaunesniems kaip 12 metų amžiaus vaikams nepakanka. Šiai pacientų populiacijai Stribild skirti nerekomenduojama (žr. 4.2 skyrių).

Kitos ypatingos populiacijos

Pacientai, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Kadangi tenofovirus dizoprosilolis gali sukelti toksinį poveikį inkstams, Stribild gydomiems suaugusiesiems, kurių inkstų funkcija sutrikusi, reikia atidžiai stebėti inkstų funkciją (žr. 4.2, 4.4 ir 5.2 skyrius). Stribild nerekomenduojama skirti pacientams vaikams, kurių inkstų funkcija sutrikusi (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Hepatito paūmėjimo atvejai po visiško gydymo nutraukimo

ŽIV infekuotiems pacientams, kartu infekuotiems ir HBV, po gydymo nutraukimo atsirado, klinikinių ir laboratorinių hepatito požymių (žr. 4.4 skyrių).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudą ir riziką santykiu. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Perdozavimo atveju pacientą reikia stebėti dėl toksinio poveikio simptomų (žr. 4.8 skyrių) ir, jeigu reikia, taikyti įprastinį palaikomąjį gydymą.

Specifinio priešnuodžio perdozavus Stribild nėra. Kadangi elvitegraviras ir kobicistatas gerai jungiasi su plazmos baltymais, nėra tikėtina, kad reikšmingas elvitegraviro ir kobicistato kiekis bus pašalintas hemodializės arba peritoninės dializės metu. Iki 30 % emtricitabino ir maždaug 10 % tenofoviro dozės gali būti pašalinta taikant hemodializę. Nėra žinoma, ar emtricitabinas ir tenofoviras gali būti pašalinti peritoninės dializės būdu.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – sisteminio poveikio antivirusiniai preparatai, antivirusiniai vaistiniai preparatai ŽIV infekcijai gydyti, deriniai. ATC kodas – J05AR09

Veikimo mechanizmas ir farmakodinaminis poveikis

Elvitegraviras yra ŽIV-1 grandinės pernašos integrazės inhibitorius (angl. *integrase strand transfer inhibitor*, INSTI). Integrazė yra ŽIV-1 koduotas fermentas, reikalingas viruso replikacijai. Integrazės slopinimas, blokuojant ŽIV-1 proviruso susidarymą ir virusinės infekcijos plitimą, neleidžia integruoti ŽIV-1 DNR į šeimininko genomine DNR.

Kobicistatas yra selektyvus, veikimo mechanizmu paremtas CYP3A pošeimio P450 citochromų inhibitorius. Kobicistato CYP3A-sąlygojamo metabolizmo slopinimas didina CYP3A substratų, pvz., elvitegraviro, sisteminę ekspoziciją, kurių biologinis prieinamumą riboja ir pusinės eliminacijos periodą sutrumpina nuo CYP3A-priklausomas metabolizmas.

Emtricitabinas yra nukleozido citidino analogas. Tenofoviras dizoproksilis *in vivo* yra konvertuojamas į tenofovirą, kuris yra nukleozido monofosfatas (nukleotidas), adenozino monofosfato analogas. Tiek emtricitabinas, tiek tenofoviras yra specifiskai aktyvūs žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV-1 ir ŽIV-2) bei hepatito B viruso atžvilgiu.

Emtricitabinas ir tenofoviras ląstelių fermentų fosforilinami iki emtricitabino trifosfato ir tenofoviro difosfato. *In vitro* tyrimai rodo, kad būdami kartu ląstelėse tiek emtricitabinas, tiek tenofoviras gali būti visiškai fosforilinami. Emtricitabino trifosfatas ir tenofoviro difosfatas konkurenciniu būdu slopina ŽIV-1 atvirkštinę transkriptazę, dėl ko nutrūksta DNR grandinė.

Tiek emtricitabino trifosfatas, tiek tenofoviro difosfatas silpnai slopina žinduolių DNR polimerazę ir nebuvo įrodytas jų toksinis poveikis mitochondrijoms *in vitro* ir *in vivo*.

Antivirusinis aktyvumas *in vitro*

Nustatytas dviejų vaistų derinių ir trijų vaistų – elvitegraviro, emtricitabino ir tenofoviro – derinio sinergistinis aktyvumas ląstelių kultūroje. Tiriant kartu su kobicistatu, elvitegraviro, emtricitabino ir tenofoviro antivirusinė sinergija išliko. Nė vienam iš šių derinių antagonizmo nepastebėta.

Elvitegraviro antivirusinis poveikis laboratoriniams ir klinikiniam ŽIV-1 izoliatams buvo įvertintas limfoblastoidinėse ląstelėse, monocitų / makrofagų ląstelėse; periferinio kraujo limfocituose. 50 % efektyvumo koncentracijos (EK₅₀) vertės buvo nuo 0,02 iki 1,7 nM. Nustatytas elvitegraviro antivirusinis poveikis ląstelių kultūroje veikiant ŽIV-1 A, B, C, D, E, F, G ir O monofiletinius taksonus (EK₅₀ vertės buvo nuo 0,1 iki 1,3 μM) ir aktyvumas veikiant ŽIV-2 (0,53 nM EK₅₀ vertė).

Kobicistato aktyvumo veikiant ŽIV nenustatyta, šis preparatas nemažina ir nedidina elvitegraviro, emtricitabino ar tenofoviro antivirusinio poveikio.

Emtricitabino antivirusinis poveikis laboratoriniams ir klinikiniam ŽIV-1 izoliatams buvo įvertintas limfoblastoidinėse ląstelėse, MAGI-CCR5 ląstelių linijoje ir periferinio kraujo vieno branduolio ląstelėse. Emtricitabino EK₅₀ vertės buvo nuo 0,0013 iki 0,64 μM. Nustatytas emtricitabino antivirusinis poveikis ląstelių kultūroje veikiant ŽIV-1 A, B, C, D, E, F ir G monofiletinius taksonus (EK₅₀ vertės nuo 0,007 iki 0,075 μM) ir padermei būdingas aktyvumas veikiant ŽIV-2 (EK₅₀ vertės nuo 0,007 iki 1,5 μM).

Tenofoviro antivirusinis poveikis laboratoriniams ir klinikiniam ŽIV-1 izoliatams buvo įvertintas limfoblastoidinėse ląstelėse, pirminių monocitų / makrofagų ląstelėse ir periferinio kraujo limfocituose. Tenofoviro EK₅₀ vertės buvo nuo 0,04 iki 8,5 μM. Nustatytas tenofoviro antivirusinis poveikis ląstelių kultūroje veikiant ŽIV-1 A, B, C, D, E, F, G ir O monofiletinius taksonus (EK₅₀ vertės buvo nuo 0,5 iki 2,2 μM) ir padermei būdingas aktyvumas veikiant ŽIV-2 (EK₅₀ vertės buvo nuo 1,6 iki 5,5 μM).

Atsparumas

Ląstelių kultūroje

Atsparumas emtricitabinui ar tenofovirui nustatytas *in vitro*; kai kurių pacientų ŽIV-1 atsparumas emtricitabinui išsivysto dėl M184V ar M184I pakaitos atvirkštinėje transkriptazėje atsiradimo arba rezistentiškumas tenofovirui dėl K65R pakaitos atvirkštinėje transkriptazėje atsiradimo. Be to, tenofoviras dizoproksilis kliniškai selekcionavo K70E pakaitą ŽIV-1 atvirkštinėje transkriptazėje ir šiek tiek sumažino jautrumą abakavirui, emtricitabinui, tenofovirui ir lamivudinui.

Emtricitabinui atsparūs virusai su M184V/I pakaita pasižymi kryžminiu atsparumu lamivudinui, tačiau išlieka jautrūs didanozinui, stavudinui, tenofovirui ir zidovudinui. K65R pakaitą gali selekcionuoti abakaviras, stavudinas ar didanozinas ir sukelti sumažėjusį jautrumą šiems medžiagoms, taip pat lamivudinui, emtricitabinui ir tenofovirui. Tenofoviro dizoproksilio reikia vengti skirti pacientams, turintiems ŽIV-1 padermių su K65R pakaita.

Pacientai, kurių ŽIV-1 turėjo tris ar daugiau su timidino analogais susijusių mutacijų (TAM), įskaitant arba M41L, arba L210W atvirkštinės transkriptazės mutaciją, buvo mažiau jautrūs gydymui tenofoviru dizoproksiliu.

Ląstelių kultūroje buvo atrinkti ŽIV-1 izoliatai, kurių jautrumas elvitegravirui buvo sumažėjęs. Sumažėjęs jautrumas elvitegravirui dažniausiai buvo susijęs su integrazės pakaitomis T66I, E92Q ir Q148R. Tarp papildomų integrazės pakaitų, nustatytų atrinktoje ląstelių kultūroje, buvo H51Y, F121Y, S147G, S153Y, E157Q ir R263K. Nustatytas ŽIV-1 padermių su raltegraviro atrinktomis pakaitomis T66A/K, Q148H/K ir N155H kryžminis atsparumas elvitegravirui. Raltegraviro / elvitegraviro pirminės mutacijos, būdamos vienintelėmis mutacijomis, nekeičia jautrumo dolutegravirui *in vitro*. Eksperimentuose su mutantais, turinčiais paveiktą sritį, papildomų antrinių mutacijų (išskyrus Q148) buvimas reikšmingu daugkartinių pokyčių nesukėlė.

ŽIV-1 atsparumo kobicistatui atsiradimo *in vitro* nustatyti negalima dėl jo nepakankamo antivirusinio aktyvumo.

Žymus kryžminis atsparumas nustatytas tarp daugumos elvitegravirui atsparių ŽIV-1 izoliatų ir raltegraviro bei tarp emtricitabinui atsparių izoliatų ir lamivudino. Pacientams, kurių gydymas Stribild

buvo nesėkmingas ir kuriems buvo ŽIV-1 su atsiradusio atsparumo Stribild pakaitomis, organizme buvo virusas, kuris išliko jautrus visiems PI, NNATI ir daugumai kitų NATI.

Dar negydyti pacientai

Antiretrovirusiniais preparatais dar negydytų pacientų, vartojančių Stribild 3 fazės tyrimų GS-US-236-0102 ir GS-US-236-0103 iki 144 savaitės duomenų jungtinės analizės metu buvo atliekamas genotipavimas su plazmos ŽIV-1 izoliatais, gautais iš visų pacientų, kuriems buvo patvirtinta virusologinė nesėkmė arba kuriems nustatyta ŽIV-1 RNR > 400 kopijų/ml virusologinė nesėkmės atveju, po 48 savaičių, po 96 savaičių, po 144 savaičių arba anksti nutraukus tiriamojo vaisto vartojimą. Po 144 savaičių vienos arba daugiau pirminių su atsparumu elvitegravirui, emtricitabinui ar tenofovirui susijusių pakaitų atsiradimas nustatytas 18 iš 42 pacientų su vertinamais genotipiniais duomenimis, gautais iš porinių pradinių ir nesėkmingo gydymo Stribild izoliatų (2,6 %, 18 iš 701 pacientų). 13 iš 18 pacientų, kuriems pasireiškė atsparumas virusui, tai pasireiškė iki 48 gydymo savaitės, 3 – nuo 48 iki 96 gydymo savaitės, 2 – nuo 96 iki 144 gydymo savaitės. Atsiradusios pakaitos buvo M184V/I (n = 17) ir K65R (n = 5) atvirkštinėje transkriptazėje ir E92Q (n = 9), N155H (n = 5), Q148R (n = 3), T66I (n = 2) ir T97A (n = 1) integrazėje. Kitos pakaitos integrazėje, atsiradusios kartu su pirmine INSTI atsparumo pakaita kiekvienu atskiru atveju buvo H51Y, L68V, G140C, S153A, E157Q ir G163R. Daugumai pacientų, kuriems atsirado atsparių elvitegravirui pakaitų, atsirado pakaitų, atsparių ir emtricitabinui, ir elvitegravirui. Atliekant pacientų izoliatų fenotipines analizes atsparumo analizės populiacijoje, 13 pacientų (31 %) nustatyti ŽIV-1 izoliatai su sumažėjusiu jautrumu elvitegravirui, 17 pacientų (40 %) nustatyti ŽIV-1 izoliatai su sumažėjusiu jautrumu emtricitabinui ir 2 pacientams (5 %) – su sumažėjusiu jautrumu tenofovirui.

Tyrimo GS-US-236-0103 metu 27 pacientų, gydytų Stribild, kuriems ŽIV-1 pradinio įvertinimo metu nustatyta su NNATI susijusi K103N pakaita atvirkštinėje transkriptazėje, virusologinis gydymas buvo toks pat sėkmingas (82 % po 144 savaičių), kaip bendroje populiacijoje (78 %), ir jų ŽIV-1 staiga netapo atsparus elvitegravirui, emtricitabinui ar tenofovirui.

Pacientai, kurių virusologinis atsakas nuslopintas

Atliekant klinikinius tyrimus, kuriuose dalyvavo pacientai, kurių virusologinis atsakas nuslopintas, perėję nuo gydymo schemų, į kurias įėjo ritonaviru sustiprintas proteazės inhibitorius (PI+RTV) (tyrimas GS-US-236-0115), NNATI (tyrimas GS-US-236-0121) arba raltegraviras (RAL) (tyrimas GS-US-236-0123), staiga atsiradusio atsparumo Stribild nenustatyta.

Dvidešimčiai šiuose tyrimuose dalyvavusių pacientų, kurie prieš pradėdami pradinį gydymą antiretrovirusiniais preparatais perėjo prie Stribild vartojimo, ankstesniame genotipe nustatyta su NNATI susijusi K103N pakaita. Aštuoniolikai iš šių 20 pacientų virusologinis atsakas išliko nuslopintas iki 48 savaitės. Dėl protokolo pažeidimo du pacientai, kuriems anksčiau buvo K103N pakaitų, anksti nutraukė vaisto vartojimą, viruso vertei esant < 50 kopijų/ml.

Klinikinė patirtis

Stribild veiksmingumas dar negydytiems ŽIV-1 infekuotiems suaugusiems pacientams paremtas 144 savaičių duomenimis, gautais atlikus 2 atsitiktinių imčių, dvigubai aklus, aktyviai kontroliuojamus 3 fazės tyrimus GS-US-236-0102 ir GS-US-236-0103 (n = 1 408). Stribild veiksmingumas ŽIV-1 infekuotiems suaugusiems pacientams, kurių virusologinis atsakas nuslopintas, paremtas 48 savaičių duomenimis, gautais atlikus du atsitiktinių imčių atviruosius tyrimus (tyrimus GS-US-236-0115 ir GS-US-236-0121) ir vienos grupės atvirąjį tyrimą (tyrimą GS-US-236-0123) (n = 910; 628 vartojo Stribild).

Dar negydyti ŽIV-1 infekuoti suaugę pacientai

Tyrimo GS-US-236-0102 metu ŽIV-1 infekuotiems antiretrovirusiniais preparatais dar negydytiems suaugusiems pacientams buvo skiriama kartą per parą vartoti Stribild arba kartą per parą vartoti fiksuotos dozės EFV/FTC/tenofoviro dizoproksilio derinį. Tyrimo GS-US-236-0103 metu ŽIV-1 infekuotiems antiretrovirusiniais preparatais dar negydytiems suaugusiems pacientams buvo skiriama kartą per parą vartoti Stribild arba ritonaviru sustiprintą atazanavirą (ATV/r) kartu su fiksuotos dozės emtricitabino (FTC)/tenofoviro dizoproksilio deriniu. Abiejų tyrimų metu po 48 savaičių buvo

vertinamas virusologinis atsakas abiejose tiriamųjų grupėse. Virusologinis atsakas buvo apibrėžtas kaip neaptinkamo viruso kiekio (< 50 ŽIV-1 RNR kopijų/ml, momentinė analizė) užtikrinimas.

Abiejų tyrimų GS-US-236-0102 ir GS-US-236-0103 pradinės charakteristikos ir gydymo rezultatai pateikiami atitinkamai 3 ir 4 lentelėse.

3 lentelė. Tyrimuose GS-US-236-0102 ir GS-US-236-0103 dalyvavusių ŽIV-1 infekuotų antiretrovirusiniais preparatais dar negydytų suaugusių pacientų demografinės ir pradinės charakteristikos

	Tyrimas GS-US-236-0102		Tyrimas GS-US-236-0103	
	Stribild n = 348	EFV/FTC/ tenofoviras dizoproksilis n = 352	Stribild n = 353	ATV/r + FTC/ tenofoviras dizoproksilis n = 355
Demografinės charakteristikos				
Vidutinis amžius, metai (amžiaus grupė)	38,0 (18-67)		38,0 (19-72)	
Lytis				
Vyrai	89 %		90 %	
Moterys	11 %		10 %	
Etninė grupė				
Baltasis	63 %		74 %	
Juodaodis/afriekiečių kilmės amerikietis	28 %		17 %	
Azijietis	2 %		5 %	
Kita	7 %		4 %	
Pradinio įvertinimo ligos charakteristikos^a				
Vidutinis pradinis ŽIV-1 RNR kiekis plazmoje (intervalas) log ₁₀ kopijų/ml	4,8 (2,6-6,5)		4,8 (1,7-6,6)	
Tiriamųjų, kurių viruso kiekis > 100 000 kopijų/ml, procentinė dalis	33		40	
Vidutinis pradinis CD4+ ląstelių kiekis (intervalas), x 10 ⁶ ląstelių/l	386 (3-1 348)		370 (5-1 132)	
Tiriamųjų, kurių CD4+ ląstelių skaičius ≤ 200 ląstelių/mm ³ , procentinė dalis	13		13	

a Abiejuose tyrimuose pacientai buvo skirstomi į grupes pagal pradinę ŽIV-1 RNR.

4 lentelė. Virusologiniai atsitiktinių imčių gydymo rezultatai GS-US-236-0102 ir GS-US-236-0103 tyrimuose 48 savaitę (momentinė analizė)^a ir 144 savaitę^b

	48 savaitę				144 savaitę			
	Tyrimas GS-US-236-0102		Tyrimas GS-US-236-0103		Tyrimas GS-US-236-0102		Tyrimas GS-US-236-0103	
	Stribild n = 348	EFV/ FTC/ tenofovi- ras dizoprok- silis n = 352	Stribild n = 353	ATV/r + FTC/ tenofovi- ras dizoprok- silis n = 355	Stribild n = 348	EFV/ FTC/ tenofovi- ras dizoprok- silis n = 352	Stribild n = 353	ATV/r + FTC/ tenofovi- ras dizoprok- silis n = 355
Virusologinė sėkmė ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml	88 %	84 %	90 %	87 %	80 %	75 %	78 %	75 %
Gydymo skirtumas	3,6 % (95 % PI = -1,6 %, 8,8 %)		3,0 % (95 % PI = -1,9 %, 7,8 %)		4,9 % (95 % PI = -1,3 %, 11,1 %)		3,1 % (95 % PI = -3,2 %, 9,4 %)	
Virusologinė nesėkmė^c	7 %	7 %	5 %	5 %	7 %	10 %	8 %	7 %

	48 savaitę				144 savaitę			
	Tyrimas GS-US-236-0102		Tyrimas GS-US-236-0103		Tyrimas GS-US-236-0102		Tyrimas GS-US-236-0103	
	Stribild n = 348	EFV/ FTC/ tenofovi- ras dizoprok- silis n = 352	Stribild n = 353	ATV/r + FTC/ tenofovi- ras dizoprok- silis n = 355	Stribild n = 348	EFV/ FTC/ tenofovi- ras dizoprok- silis n = 352	Stribild n = 353	ATV/r + FTC/ tenofovi- ras dizoprok- silis n = 355
Nėra virusologinių duomenų 48 arba 144 savaitės laikotarpiu								
Nutraukė tiriamojo vaisto vartojimą dėl nepageidaujamo reiškinio arba mirties ^d	3 %	5 %	3 %	5 %	6 %	8 %	6 %	8 %
Nutraukė tiriamojo vaisto vartojimą dėl kitų priežasčių ir paskutinis esamas ŽIV-1 RNR buvo < 50 kopijų/ml ^e	2 %	3 %	2 %	3 %	5 %	7 %	8 %	9 %
Nepakanka šio laikotarpio duomenų, tačiau tiriamąjį vaistą vartoja	0 %	0 %	0 %	0 %	1 %	0 %	1 %	1 %

a 48 savaitės laikotarpis yra nuo 309-os iki 378-os dienos (imtinai).

b 144 savaitės laikotarpis yra nuo 967-os iki 1 050-os dienos (imtinai).

c Įeina tiriamieji, kuriems 48 arba 144 savaitės laikotarpiu nustatyta ≥ 50 kopijų/ml, tiriamieji, kurie anksti nutraukė vaisto vartojimą dėl nepakankamo ar sumažėjusio veiksmingumo, tiriamieji, kurie anksti nutraukė vaisto vartojimą ne dėl nepageidaujamo reiškinio, mirties arba nepakankamo ar sumažėjusio veiksmingumo, o dėl kitų priežasčių, ir kuriems vartojimo nutraukimo metu nustatyta ≥ 50 kopijų/ml viruso vertė.

d Įeina pacientai, kurie nutraukė vaisto vartojimą dėl nepageidaujamo reiškinio ar mirties bet kuriuo metu nuo 1 dienos iki šio laiko, jei per nurodytą laikotarpį negauta jokių virusologinių duomenų apie gydymą.

e Įeina tiriamieji, kurie nutraukė vaisto vartojimą ne dėl nepageidaujamo reiškinio, mirties arba nepakankamo ar sumažėjusio veiksmingumo, o dėl kitų priežasčių, pvz., atšaukė sutikimą, nebėra galimybės jų stebėti ir kt.

Stribild atitiko ne mažesnio veiksmingumo kriterijus užtikrinant ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml, palyginti su efavirenzo/emtricitabino/tenofoviro dizoprosilio deriniu ir palyginti su atazanaviro/ritonaviro deriniu, vartojamu kartu su emtricitabino/tenofoviro dizoprosilio deriniu.

Tyrimo GS-US-236-0102 metu vidutinis CD4+ ląstelių skaičiaus padidėjimas 48 savaitę, palyginti su pradine verte, buvo 239 ląstelės/mm³ Stribild gydytų pacientų grupėje ir 206 ląstelės/mm³ EFV/FTC/tenofoviro dizoprosiliu gydytų pacientų grupėje. Vidutinis CD4+ ląstelių skaičiaus padidėjimas 144 savaitę, palyginti su pradine verte, buvo 321 ląstelės/mm³ Stribild gydytų pacientų grupėje ir 300 ląstelės/mm³ EFV/FTC/tenofoviro dizoprosiliu gydytų pacientų grupėje. Tyrimo GS-US-236-0103 metu vidutinis CD4+ ląstelių skaičiaus padidėjimas 48 savaitę, palyginti su pradine verte, buvo 207 ląstelės/mm³ Stribild gydytų pacientų grupėje ir 211 ląstelių/mm³ ATV/r+FTC/tenofoviro dizoprosiliu gydytų pacientų grupėje. Vidutinis CD4+ ląstelių skaičiaus padidėjimas 144 savaitę, palyginti su pradine verte, buvo 280 ląstelės/mm³ Stribild gydytų pacientų grupėje ir 293 ląstelės/mm³ ATV/r+FTC/tenofoviro dizoprosiliu gydytų pacientų grupėje.

ŽIV-1 infekuoti pacientai, kurių virusologinis atsakas nuslopintas

Atliekant tyrimus GS-US-236-0115 ir GS-US-236-0121, pacientams turėjo būti taikoma pirmoji arba antroji antiretrovirusinio gydymo schema ir neturėjo būti ankstesnės virusologinės nesėkmės, neturėjo būti esamo arba ankstesnio atsparumo antiretrovirusiniams Stribild komponentams ir mažiausiai šešis

mėnesius iki atrankos dalyvauti tyrime jiems turėjo būti slopinamas virusologinis atsakas skiriant PI+RTV arba NNATI kartu su FTC/tenofoviru dizoprosilium (ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml). Pacientai atsitiktinių imčių būdu santykiu 2:1 buvo atrinkti pereiti prie Stribild vartojimo arba toliau laikytis pradinės antiretrovirusinio gydymo schemos (PARGS) 48 savaites. Tyrimo GS-US-236-0115 metu virusologinės sėkmės dažnis buvo: Stribild 93,8 % (272 iš 290 pacientų); PARGS 87,1 % (121 iš 139 pacientų). Vidutinis CD4+ ląstelių skaičiaus padidėjimas 48 savaitę, palyginti su pradine verte, buvo 40 ląstelių/mm³ Stribild gydytų pacientų grupėje ir 32 ląstelės/mm³ PI+RTV+FTC/tenofoviru dizoprosilium gydytų pacientų grupėje. Tyrimo GS-US-236-0121 metu virusologinės sėkmės dažnis buvo: Stribild 93,4 % (271 iš 290 pacientų); PARGS 88,1 % (126 iš 143 pacientų). Vidutinis CD4+ ląstelių skaičiaus padidėjimas 48 savaitę, palyginti su pradine verte, buvo 56 ląstelės/mm³ Stribild gydytų pacientų grupėje ir 58 ląstelės/mm³ NNRTI+FTC/tenofoviru dizoprosilium gydytų pacientų grupėje.

Atliekant tyrimą GS-US-236-0123, pacientai anksčiau turėjo būti mažiausiai šešis mėnesius vartoję tik RAL kartu su FTC/tenofoviru dizoprosilium pagal pirmąją savo antiretrovirusinio gydymo schemą. Pacientų virusologinis atsakas turėjo būti stabiliai slopinamas mažiausiai šešis mėnesius iki tyrimo pradžios, neturėjo būti esamo arba ankstesnio atsparumo antiretrovirusiniams Stribild komponentams ir atrankos dalyvauti tyrime metu viruso vertė turėjo būti ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml. Visiems 48 pacientams, kurie vartojo bent vieną Stribild dozę, virusologinis atsakas buvo toliau slopinamas (ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml) iki 48 savaitės. Vidutinis CD4+ ląstelių skaičiaus padidėjimas 48 savaitę, palyginti su pradine verte, buvo 23 ląstelės/mm³.

Vaikų populiacija

Stribild tyrimai

Stribild veiksmingumo ir saugumo duomenys ŽIV-1 infekuotiems, dar negydytiems nuo 12 iki mažiau nei 18 metų amžiaus pacientams vaikams yra pagrįsti 48 savaičių trukmės vienos grupės atvirojo tyrimo GS-US-236-0112 rezultatais (n = 50). Vidutinis amžius buvo 15 metų (12–17 metų), 70 % pacientų buvo vyriškos lyties, 68 % juodaodžiai, 28 % azijiečiai. Vidutinis pradinis ŽIV-1 RNR kiekis plazmoje buvo 4,60 log₁₀ kopijų/ml, vidutinis CD4+ ląstelių skaičius 399 ląstelės/mm³ (nuo 133 iki 734), o vidutinis CD4+% buvo 20,9 % (nuo 4,5 % iki 41,1 %). Dvidešimties procentų pacientų kraujo plazmoje pradinis ŽIV-1 RNR buvo > 100 000 kopijų/ml.

48 savaitę 44 iš 50 (88 %) Stribild vartojusių pacientų paauglių ŽIV-1 RNR rodiklis pasiekė < 50 kopijų/ml ir 4 pacientų ŽIV-1 RNR pasiekė ≥ 50 kopijų/ml; 1 pacientas nutraukė tiriamojo vaistinio preparato vartojimą ir 1 paciento virusinių tyrimų duomenų 48 savaitę nebuvo. Vidutinis ŽIV-1 RNR sumažėjimas buvo –3,16 log₁₀ kopijų/ml, ir vidutinis CD4+ ląstelių skaičiaus padidėjimas buvo 229 ląstelės/mm³. Iki pat 48 savaitės staiga atsiradusio atsparumo Stribild nenustatyta.

Emtricitabino tyrimai

Tarp kūdikių ir vyresnių nei 4 mėnesių amžiaus vaikų daugumai emtricitabiną vartojusių pacientų ŽIV-1 RNR kraujo plazmoje per 48 savaites buvo visiškai nuslopintas arba toks išliko (89 % pasiekė ≤ 400 kopijų/ml ir 77 % pasiekė ≤ 50 kopijų/ml).

Tenofoviro dizoprosilio tyrimai

Atliekant tyrimą GS-US-104-0321, 87 ŽIV-1 infekuoti, anksčiau gydyti pacientai nuo 12 iki < 18 metų amžiaus 48 savaites vartojo tenofovirą dizoprosilį (n = 45) arba placebo (n = 42) kartu su optimizuotu baziniu gydymu (angl. *optimised background regimen*, OBR). Dėl tyrimo ribotumo tenofoviro dizoprosilio nauda, palyginti su placebo, nebuvo pademonstruota, sprendžiant pagal ŽIV-1 RNR kiekį kraujo plazmoje 24 savaitę.

Tyrimo pradžioje pacientų, kuriems buvo skiriama tenofoviro dizoprosilio arba placebo, vidutinis juosmeninės stuburo dalies KMT Z įvertis buvo atitinkamai –1,004 ir –0,809, o vidutinis viso kūno KMT Z įvertis buvo –0,866 ir –0,584. 48 savaitę (dvigubai koduoto etapo pabaigoje) juosmeninės stuburo dalies KMT Z įverčio vidurkio pokytis tenofoviro dizoprosilio ir placebo grupėse buvo atitinkamai –0,215 ir –0,165, o viso kūno KMT Z įverčio vidurkio pokytis buvo –0,254 ir –0,179. Vidutinis KMT padidėjimas tenofoviro dizoprosilio grupėje buvo mažesnis negu placebo grupėje.

48 savaitę šešioms paaugliams tenofoviro dizoprosilio grupėje ir vienam paaugliui placebo grupėje nustatytas reikšmingas juosmeninės stuburo dalies KMT sumažėjimas (apibrėžiamas kaip $> 4\%$ sumažėjimas). 28 pacientų, kurie 96 savaites vartojo tenofovirą dizoprosilį, juosmeninės stuburo dalies KMT Z įvertis sumažėjo $-0,341$, o viso kūno KMT Z įvertis sumažėjo $-0,458$.

Atliekant tyrimą GS-US-104-0352, 97 anksčiau gydyti pacientai nuo 2 iki < 12 metų amžiaus, kurių virusologinis atsakas buvo stabiliai nuslopintas taikant gydymo schemą su stavudinu arba zidovudinu, buvo randomizuoti arba 48 savaites pakeisti stavudiną arba zidovudiną tenofoviro dizoprosiliumi ($n = 48$), arba tęsti gydymą pagal pradinę schemą ($n = 49$). 48 savaitę 83% pacientų tenofoviro dizoprosilio grupėje ir 92% pacientų stavudino arba zidovudino grupėje ŽIV-1 RNR koncentracija buvo < 400 kopijų/ml. Pacientų, kuriems 48 savaitę koncentracija išliko < 400 kopijų/ml, dalies skirtumą daugiausia lėmė didesnis vaistinio preparato vartojimo nutraukimų skaičius tenofoviro dizoprosilio grupėje. Pašalinus trūkstamus duomenis, ŽIV-1 RNR koncentracija 48 savaitę < 400 kopijų/ml buvo 91% pacientų tenofoviro dizoprosilio vartojimo grupėje ir 94% pacientų stavudino arba zidovudino vartojimo grupėje.

Pranešta apie pacientams vaikams sumažėjusį KMT. Pacientų, kuriems buvo skiriama tenofoviro dizoprosilio arba stavudino ar zidovudino, tyrimo pradžioje vidutinis juosmeninės stuburo dalies KMT Z įvertis buvo atitinkamai $-1,034$ ir $-0,498$, o vidutinis viso kūno KMT Z įvertis buvo atitinkamai $-0,471$ ir $-0,386$. Vidurkio pokytis 48 savaitę (atsitiktinių imčių etapo pabaigoje) tenofoviro dizoprosilio ir stavudino arba zidovudino vartojimo grupėse buvo atitinkamai $0,032$ ir $0,087$ (juosmeninės stuburo dalies KMT Z įverčio) ir $-0,184$ ir $-0,027$ (viso kūno KMT Z įverčio). Vidutinis juosmeninės stuburo dalies kaulų rodiklio padidėjimas 48 savaitę tenofoviro dizoprosilio vartojimo grupėje ir stavudino arba zidovudino vartojimo grupėje buvo panašus. Viso kūno kaulų rodiklio padidėjimas tenofoviro dizoprosilio vartojimo grupėje buvo mažesnis negu stavudino arba zidovudino vartojimo grupėje. 48 savaitę reikšmingas juosmeninės stuburo dalies KMT sumažėjimas ($> 4\%$) nustatytas vienam tiriamajam tenofoviro dizoprosilio grupėje, o tarp stavudinu arba zidovudinu gydytų tiriamųjų tokių nebuvo nė vieno. 64 tiriamiesiems, kurie vartojo tenofovirą dizoprosilį 96 savaites, stuburo juosmeninės dalies KMT Z įverčiai sumažėjo $-0,012$, o viso kūno KMT Z įverčiai sumažėjo $-0,338$. KMT Z įverčiai nebuvo koreguojami pagal ūgį ir svorį.

Tyrimo GS-US-104-0352 8 iš 89 tenofovirą dizoprosilį vartojusių pacientų vaikų ($9,0\%$) tiriamojo vaisto vartojimas buvo nutrauktas dėl nepageidaujamų reiškinių, susijusių su inkstais. Penkių tiriamųjų ($5,6\%$) laboratoriniai rodikliai kliniškai atitiko proksimalinę inkstų tubulopatiją, 4 iš jų tenofoviro dizoprosilio vartojimą nutraukė (tenofoviro dizoprosilio ekspozicijos mediana buvo 331 savaitę).

Stribild saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 12 metų amžiaus vaikams neištirti (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

ŽIV-1 infekuotiems tiriamiesiems išgėrus Stribild su maistu, didžiausia elvitegraviro koncentracija plazmoje nustatyta praėjus 4 valandos po dozės vartojimo, kobicistato – praėjus 3 valandoms po dozės vartojimo, emtricitabino – 3 valandoms po dozės vartojimo ir tenofoviro – 2 valandoms po dozės vartojimo, po greito tenofoviro dizoprosilio konvertavimo. ŽIV-1 infekuotiems tiriamiesiems vartojant kartotines Stribild dozes, kai nusistovi pusiausvyrinė koncentracija, elvitegraviro vidutinė C_{max} , AUC_{tau} ir C_{trough} (vidurkis \pm SN), buvo atitinkamai $1,7 \pm 0,39$ $\mu\text{g/ml}$, $23 \pm 7,5$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ ir $0,45 \pm 0,26$ $\mu\text{g/ml}$, slopinimo koeficientas buvo maždaug 10 (C_{trough} ir laukinio tipo ŽIV-1 viruso IC_{95} , pakoreguoto pagal prisijungimą prie baltymo, santykis). Atitinkama kobicistato, kai nusistovi pusiausvyrinė koncentracija, vidutinė C_{max} , AUC_{tau} ir C_{trough} (vidurkis \pm SN) buvo $1,1 \pm 0,40$ $\mu\text{g/ml}$, $8,3 \pm 3,8$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ ir $0,05 \pm 0,13$ $\mu\text{g/ml}$, emtricitabino – $1,9 \pm 0,5$ $\mu\text{g/ml}$, $13 \pm 4,5$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ ir $0,14 \pm 0,25$ $\mu\text{g/ml}$; tenofoviro – $0,45 \pm 0,16$ $\mu\text{g/ml}$, $4,4 \pm 2,2$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ bei $0,1 \pm 0,08$ $\mu\text{g/ml}$.

Lyginant su vartojimu nevalgius, vartojant Stribild su lengvu maistu (maždaug 373 kcal, 20% riebalų) arba labai riebiu maistu (maždaug 800 kcal, 50% riebalų), padidėjo elvitegraviro ir tenofoviro

ekspozicija. Elvitegraviro C_{max} ir AUC padidėjo atitinkamai 22 % ir 36 % vartojant su lengvu maistu bei padidėjo 56 % ir 91 % vartojant su labai riebiu maistu. Vartojant su lengvu maistu, tenofoviro C_{max} ir AUC padidėjo atitinkamai 20 % ir 25 %, o vartojant su labai riebiu maistu C_{max} nepakito ir AUC padidėjo 25 %. Vartojant su lengvu maistu, kobicistato ekspozicija nepakito ir, nors buvo nedidelis C_{max} bei AUC sumažėjimas (atitinkamai 24 % ir 18 %) vartojant su labai riebiu maistu, skirtumo pagal jo farmakologinį veikimą stiprinantį poveikį elvitegravirui nenustatyta. Vartojant su lengvu arba labai riebiu maistu, emtricitabino ekspozicija nepakito.

Pasiskirstymas

98-99 % elvitegraviro prisijungia žmogaus plazmos baltymais ir prisijungimas intervale nuo 1 ng/ml iki 1 600 ng/ml nepriklauso nuo vaisto koncentracijos. Vidutinis vaisto koncentracijos plazmoje ir kraujyje koeficientas buvo 1,37. 97-98 % kobicistato prisijungia prie žmogaus plazmos baltymų, vidutinis vaisto koncentracijos plazmoje ir kraujyje koeficientas buvo 2.

Suleidus į veną emtricitabino ir tenofoviro pasiskirstymo tūris buvo atitinkamai maždaug 1 400 ml/kg ir 800 ml/kg. Išgėrus emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio, emtricitabinas ir tenofovirus plačiai pasiskirsto organizme. *In vitro* prie žmogaus plazmos baltymų prisijungia < 4 % emtricitabino ir prisijungimas intervale 0,02-200 µg/ml nepriklauso nuo vaisto koncentracijos. Esant didžiausiai koncentracijai plazmoje, vidutinis vaisto koncentracijos plazmoje ir kraujyje koeficientas buvo maždaug 1,0, o vidutinis vaisto koncentracijos spermoje ir plazmoje koeficientas buvo maždaug 4,0. Tenofoviro susijungimas su plazmos ar serumo baltymais *in vitro* buvo atitinkamai mažiau nei 0,7 % ir 7,2 % esant tenofoviro koncentracijai 0,01-25 µg/ml.

Biotransformacija

Elvitegraviro oksidacinį metabolizmą sąlygoja CYP3A (pagrindinis kelias), gliukuronidinimą sąlygoja UGT1A1/3 fermentai (nepagrindinis kelias). Išgėrus sustiprinto [¹⁴C]elvitegraviro, vyraujanti medžiaga plazmoje buvo elvitegraviras ir reprezentavo maždaug 94 % cirkuliuojančio radioaktyvumo. Aromatinių ir alifatinių hidroksilinimo ar gliukuronidinimo metabolitų aptinkami labai maži kiekiai, jie rodo daug mažesnę aktyvumą veikiant ŽIV ir nepripusieda prie elvitegraviro bendro antivirusinio aktyvumo.

Kobicistatas metabolizuojamas CYP3A ir (arba) CYP2D6 sąlygojamos oksidacijos būdu ir nėra gliukuronizuojamas. Išgėrus [¹⁴C]kobicistato, 99 % cirkuliuojančio radioaktyvumo plazmoje reprezentavo nepakitęs kobicistatas.

In vitro tyrimai rodo, kad emtricitabinas nėra žmogaus CYP450 fermentų inhibitorius. Išgėrus [¹⁴C]emtricitabino, visa emtricitabino dozė buvo pašalinta su šlapimu (maždaug 86 % dozės) ir su išmatomis (maždaug 14 % dozės). Trylika procentų dozės buvo pašalinta su šlapimu trijų spėjamų metabolitų pavidalu. Emtricitabino biotransformacija apima tiolio grupės oksidaciją iki 3'-sulfoksido diastereomerų (maždaug 9 % dozės) ir konjugaciją su gliukurono rūgštimi, susidarant 2'-O-gliukuronidui (maždaug 4 % dozės). Kitų metabolitų nepavyko aptikti.

In vitro tyrimais nustatyta, kad tenofovirus dizoproksilis ir tenofovirus nėra CYP450 fermentų substratai. Be to, esant daug (maždaug 300 kartų) didesnėms koncentracijoms už nustatytas *in vivo*, tenofovirus neslopino *in vitro* vaisto metabolizmo, sąlygojamo bet kurios iš pagrindinių žmogaus CYP450 izoformų, dalyvaujančių vaisto biotransformacijoje (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1 ar CYP1A1/2). Tenofovirus dizoproksilis neveikė nė vienos iš CYP450 izoformų, išskyrus CYP1A1/2, kur nustatytas mažas (6 %), tačiau statistiškai reikšmingas CYP1A1/2 substrato metabolizmo sumažėjimas.

Eliminacija

Išgėrus [¹⁴C]elvitegraviro / ritonaviro, 94,8 % dozės buvo pašalinta su išmatomis (tai atitiko elvitegraviro eliminaciją hepatobiliarinėje sistemoje); 6,7 % vartotos dozės buvo pašalinta su šlapimu.

Išgėrus Stribild, elvitegraviro vidutinis galutinis pusinės eliminacijos periodas plazmoje trunka maždaug 12,9 valandos.

Išgėrus [¹⁴C]kobicistato, atitinkamai 86 % ir 8,2 % dozės buvo pašalinta su išmatomis ir šlapimu. Išgėrus Stribild, kobicistato vidutinis galutinis pusinės eliminacijos periodas plazmoje trunka maždaug 3,5 valandos; dėl susijusios kobicistato ekspozicijos elvitegraviro C_{trough} maždaug 10 kartų viršija laukinio tipo ŽIV-1 viruso IC₉₅, pakoreguotą pagal prisijungimą prie baltymų.

Emtricitabinas daugiausiai šalinamas pro inkstus su šlapimu (maždaug 86 % vartotos dozės) ir su išmatomis (maždaug 14 % dozės). Trylika procentų emtricitabino dozės randama šlapime trijų metabolitų pavidalu. Sisteminis vidutinis emtricitabino klirensas yra 307 ml/min. Išgerto emtricitabino pusinės eliminacijos periodas yra apie 10 valandų.

Tenofoviras yra daugiausiai šalinamas pro inkstus, vykstant tiek filtracijai, tiek aktyviam pernešimui inkstų kanalėliuose (žmogaus organinių anijonų nešiklis [angl. *human organic anion transporter*, hOAT1]). Suleidus jo į veną, maždaug 70-80 % nepakitusio tenofoviro išsiskiria su šlapimu. Tariamasis tenofoviro klirensas yra vidutiniškai maždaug 307 ml/min. Apskaičiuota, kad inkstų klirensas yra maždaug 210 ml/min., kas viršija glomerulų filtracijos greitį. Tai rodo, kad svarbų vaidmenį šalinant tenofovirą atlieka aktyvi sekrecija kanalėliuose. Išgerto tenofoviro pusinės eliminacijos periodas trunka maždaug 12-18 valandų.

Senyvi pacientai

Elvitegraviro, kobicistato, emtricitabino ir tenofoviro farmakokinetika senyviems (virš 65 metų) žmonėms neištirta.

Lytis

Kliniškai reikšmingų kobicistatu sustiprinto elvitegraviro, emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio farmakokinetikos skirtumų dėl lyties nenustatyta.

Etninė grupė

Kliniškai reikšmingų kobicistatu sustiprinto elvitegraviro, emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio farmakokinetikos skirtumų dėl etninės grupės nenustatyta.

Vaikų populiacija

Pacientų vaikų nuo 12 iki < 18 metų amžiaus, kurie vartojo Stribild tyrime GS-US-236-0112, elvitegraviro ir tenofoviro ekspozicija buvo atitinkamai 30 % ir 37 % didesnė nei anksčiau gydytose suaugusiųjų palyginamosiose grupėse. Tenofoviro ekspozicija buvo panašaus lygio, kaip ir stebėta taikant tenofoviro dizoproksilio ir sustiprintų proteazių inhibitorių schemas. Kobicistato ir emtricitabino ekspozicija pacientams vaikams, kurių amžius nuo 12 iki < 18 metų, buvo panaši į ekspoziciją suaugusiesiems.

Elvitegraviro ar kobicistato farmakokinetika < 12 metų amžiaus vaikų populiacijos tiriamiesiems nėra visiškai ištirta.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Buvo atliktas kobicistatu sustiprinto elvitegraviro farmakokinetikos tyrimas, kuriame dalyvavo ŽIV-1 neinfekuoti tiriamieji, sergantys sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu (kreatinino klirensas mažesnis kaip 30 ml/min.). Kliniškai reikšmingų elvitegraviro ar kobicistato farmakokinetikos skirtumų tarp tiriamųjų, sergančių sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu, ir sveikų tiriamųjų nenustatyta. Inkstų funkcijos sutrikimu sergantiems pacientams elvitegraviro ar kobicistato dozės koreguoti nereikia. Tiriamųjų, sergančių inkstų funkcijos sutrikimu, emtricitabino ir tenofoviro farmakokinetika yra pakitusi. Tiriamiesiems, kuriems nustatytas mažesnis kaip 50 ml/min. kreatinino klirensas arba

galutinės stadijos inkstų liga, reikalaujanti dializės, emtricitabino ir tenofoviro C_{max} , ir AUC padidėjo (žr. 4.4 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Elvitegraviras ir kobicistatas daugiausia metabolizuojami ir pašalinami per kepenis. Buvo atliktas kobicistatu sustiprinto elvitegraviro farmakokinetikos tyrimas, kuriame dalyvavo ŽIV-1 neinfekuoti tiriamieji, sergantys vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimu. Kliniškai reikšmingų elvitegraviro ar kobicistato farmakokinetikos skirtumų tarp tiriamųjų, sergančių vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimu, ir sveikų tiriamųjų nenustatyta. Lengvu ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimu sergantiems pacientams elvitegraviro ar kobicistato dozės koreguoti nereikia. Sunkaus kepenų funkcijos sutrikimo įtaka elvitegraviro ar kobicistato farmakokinetikai neiširta. Kepenų funkcijos sutrikimu sergantiems tiriamiesiems emtricitabino farmakokinetikai neiširta, tačiau emtricitabinas kepenų fermentų metabolizuojamas nereikšmingai, todėl kepenų funkcijos sutrikimo įtaka turėtų būti nedidelė. Kliniškai reikšmingų tenofoviro farmakokinetikos pokyčių kepenų funkcijos sutrikimu sergantiems pacientams nenustatyta. Todėl kepenų funkcijos sutrikimu sergantiems pacientams tenofoviro dizoproksilio dozės koreguoti nereikia.

Pacientai, taip pat infekuoti hepatito B ir (arba) hepatito C virusu

Pacientams, kurie yra taip pat infekuoti hepatito B ir (arba) hepatito C virusu, emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio farmakokinetika iki galo nenustatyta. Negausūs populiacinės farmakokinetikos analizės (n = 24) duomenys parodė, kad kartu esanti hepatito B ir (arba) hepatito C viruso infekcija neturėjo kliniškai reikšmingo poveikio sustiprinto elvitegraviro ekspozicijai.

Nėštumas ir pogimdyminis laikotarpis

Prospektyviniame tyrimo (IMPAACT P1026s) metu gauti rezultatai parodė, kad nėštumo metu taikant gydymo režimą, į kurį įeina kobicistatas ir elvitegraviras, nustatyta mažesnė elvitegraviro ir kobicistato ekspozicija (5 lentelė).

5 lentelė. Farmakokinetinių rodiklių pokyčiai, nustatyti elvitegraviro ir kobicistato tyrime IMPAACT P1026s, tiriant moteris, kurioms antrąjį ir trečiąjį nėštumo trimestrus buvo taikomi gydymo režimai, į kuriuos įėjo kobicistatas ir elvitegraviras, palyginti su atitinkamais pogimdyminio laikotarpio duomenimis

Palyginimas su poriniais pogimdyminio laikotarpio duomenimis, n	Vidutinis % elvitegraviro farmakokinetinių rodiklių pokytis ^a			Vidutinis % kobicistato farmakokinetinių rodiklių pokytis ^a		
	AUC ₂₄	C _{max}	C ₂₄	AUC ₂₄	C _{max}	C ₂₄
2T/PL, n = 14	↓ 24 % ^b	↓ 8 %	↓ 81 % ^b	↓ 44 % ^b	↓ 28 % ^b	↓ 60 % ^b
3T/PL, n = 24	↓ 44 % ^b	↓ 28 % ^b	↓ 89 % ^b	↓ 59 % ^b	↓ 38 % ^b	↓ 76 % ^b

2T = antrasis trimestras; 3T = trečiasis trimestras; PL = pogimdyminis laikotarpis

a porinis palyginimas

b P < 0,10, palyginti su pogimdyminiu laikotarpiu

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Elvitegraviro rezultatai buvo neigiami, atlikus *in vitro* bakterijų mutageninio poveikio tyrimą (*Ames* tyrimą) ir *in vivo* žiurkių mikrobranduolių tyrimą duodant iki 2 000 mg/kg dozės. Atlikus *in vitro* chromosomų aberacijos tyrimą, elvitegraviro rezultatas buvo neigiamas su metaboliiniu aktyvinimu, tačiau be aktyvinimo buvo pastebėtas dviprasmiškas atsakas.

Įprasti genotoksiškumo tyrimai mutageninio ar klastogeninio kobicistato poveikio nerodo. *Ex vivo* triušių tyrimai ir *in vivo* šunų tyrimai rodo, kad kobicistatas neturėtų ilginti QT ir gali šiek tiek pailginti PR intervalą bei susilpninti kairiojo skilvelio funkciją, esant mažiausiai 11 kartų ekspozicija žmogui viršijančioms koncentracijoms, duodant rekomenduojamą 150 mg paros dozę. Atliekant klinikinį tyrimą, kuriame dalyvavo 35 sveiki tiriamieji, echokardiogramos, atliktos pradinio įvertinimo

metu ir po 150 mg kobicistato dozės vartojimo kartą per parą mažiausiai 15 dienų, kliniškai reikšmingo kairiojo skilvelio funkcijos pokyčio nenustatyta.

Su žiurkėmis ir triušiais atlikti kobicistato toksinio poveikio reprodukcijai tyrimai poveikio poravimuisi, vaisingumui, vaikingumui ar vaisiui nerodo. Tačiau žiurkėms nustatytas padažnęjęs poimplantacinis persileidimas ir sumažėjęs vaisiaus svoris, susijęs su reikšmingu patelės kūno svorio sumažėjimu duodant 125 mg/kg dozes per parą.

Ilgalaikiai per burną vartojamo elvitegraviro ir kobicistato kancerogeniškumo tyrimai galimo kancerogeniškumo pelėms ir žiurkėms nerodo.

Įprastų emtricitabino farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo, galimo kancerogeniškumo ir toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Įprastų tenofoviro dizoproksilio farmakologinio saugumo, genotoksiškumo, galimo kancerogeniškumo ir toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo. Su žiurkėmis, šunimis ir beždžionėmis atliktų kartotinių dozių toksiškumo tyrimų metu, esant didesnei arba tokiai pačiai kaip klinikinė ekspozicija koncentracijai, nustatyti inkstų ir kaulų pokyčiai bei fosfatų kiekio serume sumažėjimas, kurie gali turėti klinikinės reikšmės. Toksinis poveikis kaulams pasireiškia osteomaliacija (beždžionėms) ir sumažėjusiu kaulų mineralų tankiu (žiurkėms ir šunims). Su žiurkėmis ir triušiais atliktais toksinio poveikio reprodukcijai tyrimais jokie poveikio poravimuisi, vaisingumui, nėštumui ar vaisiui nenustatyta. Tačiau atliekant perinatalinio ir postnatalinio toksiškumo tyrimą, duodant toksines patelei dozes, buvo nustatyta, kad tenofoviras dizoproksilis sumažino jauniklių gyvybingumo indeksą ir svorį.

Veikliosios medžiagos (elvitegraviras, kobicistatas ir tenofoviras dizoproksilis) yra aplinkoje išliekančios medžiagos.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Kroskarmeliozės natrio druska (E468)

Hidroksipropilceliuliozė (E463)

Laktozė monohidratas

Magnio stearatas (E572)

Mikrokristalinė celiuliozė (E460)

Silikono dioksidas (E551)

Natrio laurilsulfatas

Plėvelė

Indigokarminas (E132)

Makrogolis 3350 (E1521)

Polivinilo alkoholis (iš dalies hidrolizuotas) (E1203)

Talkas (E553b)

Titano dioksidas (E171)

Geltonasis geležies oksidas (E72)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės. Buteliuką laikyti sandarų.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukas su vaikų sunkiai atidaromu polipropileno uždoriu, kuriame yra 30 plėvele dengtų tablečių ir silikagelio sausiklis.

Tiekiamos šių dydžių pakuotės: išorinės dėžutės, kuriose yra 1 buteliukas su 30 plėvele dengtų tablečių ir išorinės dėžutės, kuriose yra 90 (3 buteliukai po 30) plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Airija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2013 m. gegužės 24 d.
Paskutinio perregistravimo data 2018 m. balandžio 19 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

{MMMM m. {mėnesio} mėn.}

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS

BUTELIUKO IR DĖŽUTĖS ŽENKLINIMAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Stribild 150 mg/150 mg/200 mg/245 mg plėvele dengtos tabletės
elvitegraviras/kobicistatas/emtricitabinas/tenofoviras dizoproksilis

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 150 mg elvitegraviro, 150 mg kobicistato, 200 mg emtricitabino ir 245 mg tenofovro dizoproksilio (kas atitinka 300 mg tenofovro dizoproksilio fumarato arba 136 mg tenofovro).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės, žr. pakuotės lapelį.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 plėvele dengtų tablečių.

30 tablečių.

90 (3 buteliukai po 30) plėvele dengtų tablečių.

90 (3 buteliukai po 30) tablečių.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės. Buteliuką laikyti sandarų.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/13/830/001 30 plėvele dengtų tablečių
EU/1/13/830/002 90 (3 buteliukai po 30) plėvele dengtų tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Seriija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Stribild [tik ant išorinės pakuotės]

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi. [Tik ant išorinės pakuotės]

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC {numeris}
SN {numeris}
NN {numeris}
[Tik ant išorinės pakuotės]

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Stribild 150 mg/150 mg/200 mg/245 mg plėvele dengtos tabletės
elvitegraviras / kobicistatas / emtricitabinas / tenofoviras dizoproksilis

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Stribild ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Stribild
3. Kaip vartoti Stribild
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Stribild
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Stribild ir kam jis vartojamas

Stribild sudėtyje yra keturios veikliosios medžiagos:

- **elvitegraviras**, antiretrovirusinis vaistas, vadinamas integrazės inhibitoriumi;
- **kobicistatas**, elvitegraviro poveikį (*farmakokinetiką*) stiprinanti medžiaga;
- **emtricitabinas**, antiretrovirusinis vaistas, vadinamas nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriumi (NATI);
- **tenofoviras dizoproksilis**, antiretrovirusinis vaistas, vadinamas nukleotidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriumi (NtATI).

Stribild yra skirtas suaugusiųjų žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) infekcijai gydyti vienos tabletės režimu.

Stribild taip pat skirtas gydyti ŽIV-1 infekuotiems paaugliams nuo 12 iki mažiau kaip 18 metų, sveriantiems mažiausiai 35 kg, kurie jau buvo gydyti kitais vaistais nuo ŽIV, bet patyrė jų šalutinį poveikį.

Stribild mažina ŽIV kiekį Jūsų organizme. Tai sustiprins Jūsų imuninę sistemą ir sumažins su ŽIV infekcija susijusios ligos atsiradimo riziką.

2. Kas žinotina prieš vartojant Stribild

Stribild vartoti draudžiama

- **Jeigu yra alergija elvitegravirui, kobicistatui, emtricitabinui, tenofovirui, tenofovirui dizoproksiliui** arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).
- Jeigu gydytojui patarus sustabdėte bet kokio vaisto, kurio sudėtyje yra **tenofoviro dizoproksilio**, vartojimą, pasireiškus inkstų funkcijos sutrikimui.
- **Jeigu vartojate vieno iš šių vaistų:**
 - **alfuzozino** (vartojamo padidėjusiai prostatos liaukai gydyti);
 - **amjodarono, chinidino** (vartojamų nereguliariam širdies ritmui gydyti);

- **dabigatrano** (vartojamo kraujo krešulių susidarymui išvengti ir jiems gydyti);
- **karbamazepino, fenobarbitalio, fenitoino** (vartojamų traukuliams išvengti);
- **rifamicino** (vartojamo tuberkuliozei bei kitoms infekcijoms išvengti ir gydyti);
- **dihidroergotamino, ergotamino, ergometrino** (vartojamų migreniniam galvos skausmui gydyti);
- **cisaprido** (vartojamo tam tikriems skrandžio sutrikimams lengvinti);
- **jonažolių** (*Hypericum perforatum*, žolinio preparato, vartojamo depresijai ir nerimui gydyti) arba preparatų, kurių sudėtyje yra jonažolės;
- **lovastatino, simvastatino** (vartojamų cholesterolio kiekiui kraujyje mažinti);
- **pimozido, lurazidono** (vartojamų nenormalioms mintims ar jausmams gydyti);
- **sildenafilio** (vartojamo arterinei plaučių hipertenzijai, t. y. plaučių ligai, sunkinančiai kvėpavimą, gydyti);
- **triazolamo, geriamojo midazolamo** (vartojamų miegui pagerinti ir (arba) nerimui malšinti).

→ **Jeigu Jums tinka bent vienas iš šių punktų, Stribild nevirtokite ir nedelsdami pasakykite gydytojui.**

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Kol vartojate Stribild, gydytojas turi toliau Jus prižiūrėti.

Šis vaistas neišgydo nuo ŽIV infekcijos. Vartojant Stribild Jums vis tiek gali išsivystyti infekcijos ar kitos ligos, susijusios su ŽIV infekcija.

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Stribild:

- **Jeigu sergate ar sirgote inkstų ligomis**, arba tyrimai rodo inkstų ligas. Gydytojas atidžiai apsvarstys, ar Jus reikia gydyti Stribild.

Stribild gali pakenkti inkstams. Prieš pradėdamas gydymą gydytojas paskirs kraujo tyrimus inkstų funkcijai įvertinti. Kad galėtų stebėti inkstų funkciją, gydytojas gydymo laikotarpiu taip pat skirs atlikti kraujo tyrimus.

Stribild paprastai nėra skiriamas kartu su kitais vaistais, galinčiais pažeisti inkstus (žr. „Kiti vaistai ir Stribild“). Jeigu tai būtina, gydytojas stebės Jūsų inkstų funkciją dažniau.

- **Poveikis kaulams** (kuris pasireiškia nuolatiniu ar stiprėjančiu kaulų skausmu ir kartais sukelia lūžius) taip pat gali atsirasti dėl inkstų kanalėlių ląstelių pažeidimų (žr. 4 skyrių *Galimas šalutinis poveikis*). Pasakykite gydytojui, jei Jums skauda kaulus arba patyrėte kaulų lūžių.

Tenofovirus dizoproksilis taip pat gali sukelti kaulų masės mažėjimą.

Vertinant apskritai, tenofoviro dizoproksilio poveikis suaugusiųjų ir vaikų ilgalaikiai kaulų sveikatai ir lūžių rizikai ateityje nėra aiškus.

Pasakykite gydytojui, jei žinote, kad Jums yra osteoporozė. Osteoporoze sergantiems pacientams kaulų lūžių rizika yra didesnė.

- **Jeigu sergate ar sirgote kepenų ligomis, įskaitant hepatitą.** Pacientams, sergantiems kepenų ligomis, tarp jų ir lėtiniu hepatitu B ir C, gydomiems antiretrovirusiniais preparatais, yra didesnė sunkių ir net mirtinų kepenų komplikacijų išsivystymo rizika. Jeigu sergate hepatitu B, gydytojas atidžiai parinks Jums geriausią gydymo režimą.

Jeigu sergate hepatitu B, nustojus vartoti Stribild, kepenų sutrikimai gali pasunkėti. Svarbu, kad nenustotumėte vartoti Stribild, nepasitarę su gydytoju: žr. 3 skyrių „Nustojus vartoti Stribild“.

- **Jeigu esate vyresnis nei 65 metų.** Stribild nebuvo tirtas vyresniems nei 65 metų pacientams. Jeigu esate senyvo amžiaus ir Jums paskirta Stribild, gydytojas atidžiai stebės Jūsų būklę.

→ **Jeigu Jums tinka bent vienas iš šių punktų, pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Stribild.**

Kol vartojate Stribild

Pradėję vartoti Stribild, stebėkite, ar neatsiranda:

- kokių nors **uždegimo ar infekcijos požymių;**
- **kaulų sutrikimų.**

→ **Jeigu pastebėjote bent vieną iš šių simptomų, nedelsdami pasakykite gydytojui.**

Vaikams ir paaugliams

Negalima skirti šio vaisto vaikams, jaunesniems kaip 12 metų. Stribild vartojimas jaunesniems kaip 12 metų ir sveriantiems mažiau nei 35 kg vaikams neištirtas.

Kiti vaistai ir Stribild

Yra tam tikrų vaistų, kurių turi būti niekada nevartojama kartu su Stribild.

Jie išvardyti pirmiau, skyriuje „Stribild vartoti negalima“ – „Jeigu vartojate vieno iš šių vaistų“.

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote **kitų vaistų, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.** Stribild gali sąveikauti su kitais vaistais. Todėl gali pakisti Stribild ar kitų vaistų kiekis kraujyje. Dėl to Jūsų vartojami vaistai gali nebeveikti tinkamai arba gali pasunkėti šalutinis poveikis. Kai kuriais atvejais gydytojui gali reikėti pakoreguoti Jūsų vartojamą dozę arba patikrinti vaisto kiekį kraujyje.

Ypač svarbu pasakyti gydytojui, jeigu vartojate vieną iš toliau nurodytų:

- **bet kokių kitų vaistų, kurių sudėtyje yra:**
 - **tenofoviro dizoproksilio;**
 - **tenofoviro alafenamido;**
 - **lamivudino;**
 - **adefoviro dipivoksilio.**
- **vaistų, kurie gali pažeisti Jūsų inkstus, pavyzdžiui:**
 - aminoglikozidų (pvz., streptomicino, neomicino ir gentamicino), vankomicino (bakterinėms infekcijoms gydyti);
 - foskarneto, gancikloviro, cidofoviro (virusinei infekcijai gydyti);
 - amfotericino B, pentamidino (grybelinei infekcijai gydyti);
 - interleukino-2, dar vadinamo aldesleukinu (vėžiui gydyti);
 - nesteroidinių vaistų nuo uždegimo (NVNU, kaulų ar raumenų skausmui malšinti).

Taip pat svarbu pasakyti gydytojui, jeigu vartojate bet kurį iš šių tipų vaistų:

- **priešgrybelinių preparatų, vartojamų grybelinei infekcijai gydyti, tokių, kaip:**
 - ketokonazolas, itrakonazolas, vorikonazolas, flukonazolas ir pozakonazolas;
- **antivirusinių preparatų, vartojamų hepatito C infekcijai gydyti:**
 - ledipasviras / sofosbuviras, sofosbuviras / velpatasviras ir sofosbuviras / velpatasviras / voksilapreviras;
- **antibiotikų, vartojamų bakterinėms infekcijoms, įskaitant tuberkuliozę, gydyti, tokių, kaip:**
 - rifabutinas, klaritromicinas ar telitromicinas;

- **antidepresantų**, vartojamų depresijai gydyti:
 - vaistų, kurių sudėtyje yra trazodono ar escitalopramo;
 - **raminamųjų ir migdomųjų vaistinių preparatų**, vartojamų nerimui gydyti:
 - buspirono, klorazepato, diazepam, estazolamo, flurazepamo ir zolpidemo;
 - **imunosupresantų**, vartojamų organizmo imuniniam atsakui kontroliuoti po **transplantacijos**, tokių, kaip:
 - ciklosporinas, sirolimuzas ir takrolimuzas;
 - **kortikosteroidų**, įskaitant:
 - betametazoną, budezonidą, flutikazoną, mometazoną, prednizoną, triamcinoloną.
 Šie vaistai vartojami alergijų, astmos, uždegiminių žarnų ligų, uždegiminių odos, akių, sąnarių bei raumenų ir kitų uždegiminių ligų gydymui. Šie vaistai paprastai vartojami per burną, įkvepiami, suleidžiami arba vartojami ant odos ar į akį. Jeigu negali būti taikomos alternatyvos, minėtų vaistų turi būti vartojama tik atlikus medicininį įvertinimą ir Jūsų gydytojui atidžiai stebint, ar nepasireikš kortikosteroidų šalutinis poveikis;
 - **vaistų diabetui gydyti**:
 - metformino;
 - **kontraceptinių piliulių**, vartojamų nėštumui išvengti;
 - **vaistų nuo erekcijos disfunkcijos**, vartojamų impotencijai gydyti, tokių, kaip:
 - sildenafilis, tadalafilis ir vardenafilis;
 - **vaistų širdies būklėms gydyti**, tokių, kaip:
 - digoksinas, dizopiramidas, flekainidas, lidokainas, meksilitinas, propafenonas, metoprololis, timololis, amlodipinas, diltiazemas, felodipinas, nikardipinas, nifedipinas ir verapamilis;
 - **vaistų, vartojamų arterinei plaučių hipertenzijai gydyti**:
 - bozentano;
 - **antikoagulantų**, vartojamų kraujo krešulių susidarymui išvengti ir jiems gydyti, tokių kaip:
 - varfarinas, edoksabanas, apiksabanas ir rivaroksabanas;
 - **bronchus plečiančių preparatų, vartojamų** astmai ir kitiems su plaučiais susijusiems sutrikimams gydyti:
 - salmeterolio;
 - **cholesterolio kiekį mažinančių vaistų**, tokių, kaip:
 - rozuvastatinas, atorvastatinas, pravastatinas, fluvastatinas ir pitavastatinas;
 - **vaistų podagrai gydyti**:
 - kolchicino;
 - **antitrombocitinių vaistų**, vartojamų sumažinti kraujo krešulių riziką, pvz.:
 - klopidogrelis;
 - **vaistų ir geriamųjų papildų, kurių sudėtyje yra mineralų (pvz., magnio, aliuminio, kalcio, geležies, cinko)**, pvz.:
 - mineralų papildų, vitaminų (įskaitant multivitaminus), antacidinių ir vidurių laisvinamųjų vaistų.
- Jeigu vartojate vaistų, geriamųjų papildų, antacidinių arba vidurių laisvinamųjų vaistų, kurių sudėtyje yra mineralų (pvz., magnio, aliuminio, kalcio, geležies, cinko), vartokite jų likus ne mažiau kaip 4 valandoms iki Stribild vartojimo arba praėjus ne mažiau kaip 4 valandoms po Stribild vartojimo.

→ Jeigu vartojate šių arba bet kurių kitų vaistų, pasakykite gydytojui. Nenutraukite gydymo prieš tai nepasitarę su gydytoju.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia, arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

- **Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia, arba planuojate pastoti, nedelsdama pasakykite gydytojui.** Nėščioms moterims negalima vartoti Stribild. Nėštumo metu šio vaisto kiekis kraujyje gali sumažėti, dėl to jis gali nustoti tinkamai veikti.

- Stribild vartojimo laikotarpiu **naudokite veiksmingą kontracepcijos metodą**.
- **Nežindykite gydymo Stribild metu.** Tai būtina dėl to, kad kai kurios veikliosios šio vaisto medžiagos patenka į gydomos moters pieną.
- Žindyti nerekomenduojama ŽIV infekuotoms moterims, nes per motinos pieną kūdikis gali užsikrėsti ŽIV.
- Jeigu žindote arba svarstote galimybę žindyti, **turite kuo greičiau pasitarti** su gydytoju.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Stribild gali sukelti galvos svaigimą, nuovargį arba nemigą. Jeigu vartojant Stribild jaučiate tokią poveikį, negalima vairuoti ir valdyti mechanizmų.

Stribild sudėtyje yra laktozės

Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Stribild sudėtyje yra natrio

Šio vaisto tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Stribild

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Rekomenduojama dozė suaugusiesiems ir paaugliams nuo 12 iki mažiau nei 18 metų, sveriantiems mažiausiai 35 kg:

- **Po vieną tabletę per parą per burną, su maistu.** Tabletės negalima kramtyti, smulkinti ar skaldyti.

Visada vartokite gydytojo rekomenduojamą vaisto dozę. Taip bus užtikrinamas visiškas vaisto veiksmingumas ir bus mažesnė atsparumo vaistui išsivystymo galimybė. Nekeiskite dozės, nebent taip paskyrė gydytojas.

Jeigu vartojate vaistų, geriamųjų papildų, antacidinių arba vidurių laisvinamųjų vaistų, kurių sudėtyje yra mineralų (pvz., magnio, aliuminio, kalcio, geležies, cinko), vartokite jų likus ne mažiau kaip 4 valandoms iki Stribild vartojimo arba praėjus ne mažiau kaip 4 valandoms po Stribild vartojimo.

Ką daryti pavartojus per didelę Stribild dozę?

Jeigu atsitiktinai išgėrėte didesnę už rekomenduojamą Stribild dozę, Jums gali padidėti šio vaisto šalutinio poveikio pasireiškimo rizika (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“).

Nedelsdami pasitarkite su gydytoju ar kreipkitės į artimiausią ligoninės priėmimo skyrių. Su savimi turėkite buteliuką su tabletėmis, kad galėtumėte lengvai paaiškinti, kokius vaistus Jūs vartojote.

Pamiršus pavartoti Stribild

Svarbu nepraleisti nė vienos Stribild dozės.

Jeigu praleidote dozę:

- **ir jeigu tai pastebėjote praėjus ne daugiau kaip 18 valandų** nuo įprasto Stribild vartojimo laiko, išgerkite tabletę kiek galima greičiau. Visada gerkite tabletę su maistu. Kitą vaisto dozę vartokite įprastu metu.
- **ir jeigu tai pastebėjote praėjus 18 arba daugiau valandų** nuo įprasto Stribild vartojimo laiko, praleistos dozės nevartokite. Palaukite ir suvartokite kitą dozę su maistu, įprastu laiku.

Jeigu per 1 valandą po to, kai išgėrėte Stribild, vėmėte, turite suvartoti dar vieną Stribild tabletę su maistu.

Nustojus vartoti Stribild

Nenustokite vartoti Stribild prieš tai nepasitarę su gydytoju. Nustojus vartoti Stribild, gali labai pasikeisti Jūsų organizmo atsakas į būsimą gydymą. Jei dėl kokios priežasties gydymas Stribild nutraukiamas, pasitarkite su gydytoju prieš vėl pradėdami vartoti Stribild tabletes.

Kai lieka nedaug Stribild, įsigykite daugiau iš gydytojo arba vaistininko. Tai labai svarbu, nes net trumpą laiką nustojus vartoti šį vaistą, viruso kiekis gali pradėti didėti. Ši liga gali tapti atsparesnė gydymui.

Jeigu sergate ŽIV infekcija ir hepatitu B, labai svarbu nenutraukti gydymo Stribild nepasitarus su gydytoju. Jums gali reikėti atlikti kraujo tyrimus kelis mėnesius po gydymo nutraukimo. Nerekomenduojama nutraukti gydymo pacientams, kuriems yra toli pažengusi kepenų liga ar cirozė, nes dėl to gali paūmėti hepatitas, kuris gali kelti pavojų gyvybei.

→ **Nedelsdami pasakykite gydytojui** apie naujus ar neįprastus simptomus, pasireiškusius nutraukus gydymą, ypač simptomus, kuriuos Jūs siejate su hepatitu B (tokius, kaip odos arba akių baltymų pageltimas, arbatos spalvos šlapimas, šviesios spalvos išmatos, kelias paras ar ilgiau išnykęs apetitas, pykinimas arba vėmimas, skausmas skrandžio srityje).

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Gydymo nuo ŽIV metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje. Tokie pokyčiai iš dalies gali būti susiję su sveikatos būklės pagerėjimu ir gyvenimo būdu, o lipidų pokyčiai kai kuriais atvejais yra susiję su vaistų nuo ŽIV vartojimu. Jūsų gydytojas tirs, ar neatsiranda tokių pokyčių.

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Gydant ŽIV infekciją, ne visada įmanoma atskirti, ar nepageidaujama poveikį sukelia Stribild, kiti Jūsų tuo pat metu vartojami vaistai, ar pati ŽIV liga.

Galimas sunkus šalutinis poveikis: nedelsdami pasakykite gydytojui

- **Laktatacidozė** (padidėjęs pieno rūgšties kiekis kraujyje) yra retas, tačiau galintis kelti pavojų gyvybei šalutinis kai kurių vaistų nuo ŽIV poveikis. Laktatacidozė dažniau pasireiškia moterims, ypač turinčioms viršsvorio, ir kepenų liga sergantiems žmonėms. Toliau išvardyti šalutinio poveikio požymiai gali būti laktatacidozės simptomai:
 - gilus, dažnas kvėpavimas;
 - nuovargis arba mieguistumas;
 - pykinimas, vėmimas;
 - pilvo skausmas.

→ **Jeigu manote, kad Jums gali būti laktatacidozė, nedelsdami pasakykite gydytojui.**

- **Bet kokie uždegimo arba infekcijos požymiai.** Kai kuriems pacientams, sergantiems pažengusia ŽIV infekcija (AIDS) ir anksčiau sirgusiems oportunistinėmis infekcijomis (infekcijomis, pasireiškiančiomis žmonėms, kurių nusilpusi imuninė sistema), pradėjus ŽIV gydymą netrukus gali atsirasti ankstesnių infekcijų uždegimo požymių ir simptomų. Manoma, kad šie simptomai atsiranda gerėjant organizmo imuniniam atsakui, kuris leidžia organizmui kovoti su infekcijomis, kurios galbūt buvo organizme be pastebimų simptomų. Pradėjus vartoti vaistus ŽIV infekcijai gydyti, be oportunistinių infekcijų, taip pat gali pasireikšti autoimuniniai sutrikimai (būklė, pasireiškianti, kai imuninė sistema puola sveikus organizmo audinius). Autoimuniniai sutrikimai gali pasireikšti, nuo gydymo pradžios praėjus daug mėnesių. Jeigu pastebėjote bet kokius infekcijos simptomus ar kitus simptomus, pvz., raumenų silpnumą, silpnumą, prasidedantį plaštakose bei pėdose ir plintantį link liemens, palpitacijas, drebulį ar padidėjusį aktyvumą, nedelsdami praneškite gydytojui, kad būtų imtasi reikiamo gydymo.
- **Jeigu pastebėjote bent vieną uždegimo ar infekcijos simptomą, nedelsdami pasakykite gydytojui.**

Labai dažnas šalutinis poveikis

(gali pasireikšti 1 ar daugiau iš 10 gydomų pacientų)

- viduriavimas
- vėmimas
- pykinimas
- silpnumas
- galvos skausmas, galvos svaigimas
- išbėrimas

Tyrimai taip pat gali rodyti:

- sumažėjusį fosfatų kiekį kraujyje
- padidėjusį kreatiniazės kiekį kraujyje, dėl kurio gali pasireikšti raumenų skausmas ir silpnumas

Dažnas šalutinis poveikis

(gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 gydomų pacientų)

- sumažėjęs apetitas
- miego sutrikimas (*nemiga*), nenormalūs sapnai
- skausmas, pilvo skausmas
- virškinimo sutrikimai, pasireiškiantys diskomfortu po valgio (dispepsija)
- išsipūtimo jausmas
- vidurių užkietėjimas, pilvo pūtimas (*dujų susikaupimas*)
- išbėrimas (įskaitant raudonas dėmeles ar spuogelius, kartais su pūslelėmis ir odos pabrinkimu), kas gali rodyti alerginę reakciją, niežulys, odos spalvos pokyčiai, įskaitant odos patamsėjimą lopais
- kitos alerginės reakcijos
- nuovargis

Tyrimai taip pat gali rodyti:

- mažą leukocitų skaičių (dėl ko galite tapti imlesnis infekcijai)
- padidėjusį cukraus, riebiųjų rūgščių (trigliceridų) ar bilirubino kiekį kraujyje
- kepenų ar kasos sutrikimus
- padidėjusį kreatinino kiekį kraujyje

Nedažnas šalutinis poveikis

(gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 gydomų pacientų)

- savižudybės įsivaizdavimas ir mėginimas nusižudyti (pacientams, kuriems anksčiau pasireiškė depresija ar psichikos sutrikimai), depresija
- nugaros skausmas, sukeltas inkstų ligos, įskaitant inkstų funkcijos nepakankamumą. Gydytojas gali atlikti kraujo tyrimus, norėdamas patikrinti, ar Jūsų inkstų funkcija gera
- inkstų kanalėlių ląstelių pažeidimai

- veido, lūpų, liežuvio arba ryklės sutinimas
- kasos uždegimo (*pankreatito*) sukeltas pilvo skausmas,
- raumenų irimas, raumenų skausmas arba silpnumas

Tyrimai taip pat gali rodyti:

- sumažėjusį kalio kiekį kraujyje
- anemiją (mažą raudonųjų kraujo kūnelių skaičių)
- šlapimo pokyčius

Retas šalutinis poveikis

(gali pasireikšti 1 ar mažiau iš 1 000 gydomų pacientų)

- laktacidozė (žr. poskyrį „Galimas sunkus šalutinis poveikis: nedelsdami pasakykite gydytojui“)
- odos ar akių pageltimas, niežulys arba pilvo skausmas, sukeltas kepenų uždegimo (*hepatito*)
- kepenų suriebėjimas
- inkstų uždegimas (*nefritas*)
- padidėjęs šlapimo kiekis ir troškulys (*inkstinis necukrinis diabetas*)
- kaulų suminkštėjimas (su kaulų skausmu ir kartais sukeliantis lūžius)

Dėl inkstų kanalėlių ląstelių pažeidimų gali pasireikšti raumenų irimas, kaulų suminkštėjimas (lydimas kaulų skausmų ir kartais sukeliantis lūžius), raumenų skausmas, raumenų silpnumas, kalio ir fosfato kiekio kraujyje sumažėjimas.

→ Jeigu bet kuris šalutinis poveikis tampa sunkus, pasakykite gydytojui.

Kitas poveikis, kuris gali pasireikšti gydant ŽIV

Toliau nurodyto šalutinio poveikio dažnis nežinomas (dažnis negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

- **Poveikis kaulams.** Taikant kombinuotą antiretrovirusinį gydymą, pvz., Stribild, kai kuriems pacientams gali atsirasti kaulų liga, vadinama *kaulų nekroze* (kaulų audinio žuvimas, atsiradęs sutrikus kraujo patekimui į kaulą). Tarp daugelio šios ligos rizikos veiksnių gali būti ilgalaikis tokio tipo vaisto vartojimas, kortikosteroidų vartojimas, alkoholio vartojimas, labai nusilpusi imuninė sistema ir antsvoris. Kaulų nekrozės požymiai yra šie:
 - sąnarių sustingimas,
 - sąnarių (ypač klubų, kelių ir pečių) gėla ir skausmas,
 - judėjimo sutrikimas.

Kitas poveikis vaikams

- Emtricitabinu gydytiems vaikams labai dažnai pasireiškė odos spalvos pokyčių, įskaitant
 - odos patamsėjimą lopais.
- Vaikams dažnai pasireiškė mažas raudonųjų kraujo ląstelių kiekis (anemija);
 - dėl to vaikas gali jaustis pavargęs arba dusti.

→ Jeigu pastebite kuriuos nors iš šių simptomų, pasakykite savo gydytojui.

→ Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Stribild

Šį vaistą laikykite vaikams nepasiekiamoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant buteliuko ir dėžutės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės. Buteliuką laikyti sandarą.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Stribild sudėtis

Veikliosios medžiagos yra elvitegraviras, kobicistatas, emtricitabinas ir tenofoviras dizoproksilis. Kiekvienoje Stribild plėvele dengtoje tabletėje yra 150 mg elvitegraviro, 150 mg kobicistato, 200 mg emtricitabino ir 245 mg tenofoviro dizoproksilio (kas atitinka 300 mg tenofoviro dizoproksilio fumarato arba 136 mg tenofoviro).

Pagalbinės medžiagos

Tabletės šerdis:

kroskarmeliozės natrio druska (E468), hidroksipropilceliuliozė (E463), laktozės monohidratas, magnio stearatas (E572), mikrokristalinė celiuliozė (E460), silikono dioksidas (E551), natrio laurilsulfatas.

Plėvelė:

indigokarminas (E132), makrogolis 3350 (E1521), polivinilo alkoholis (iš dalies hidrolizuotas) (E1203), talkas (E553b), titano dioksidas (E171), geltonasis geležies oksidas (E172)

Stribild išvaizda ir kiekis pakuotėje

Stribild yra žalia, kapsulės formos plėvele dengta 20 mm x 10 mm dydžio tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „GSI“, o kitoje pusėje – skaičius „1“ kvadratiniam langelyje. Stribild tiekiamas buteliukuose po 30 tablečių (su silikagelio sausikliu, kurį reikia laikyti buteliuke, kad apsaugotų tabletes). Silikagelio sausiklis yra atskirame paketėlyje arba dėžutėje; negalima jo praryti.

Tiekiamos šių dydžių pakuotės: išorinės dėžutės, kuriose yra 1 buteliukas su 30 plėvele dengtų tablečių ir 90 (3 buteliukai po 30) plėvele dengtų tablečių buteliukuose. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Airija

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

Gilead Sciences Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 232 121 210

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas <{MMMM m.-{mėnesio} mėn.}>

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>.