

## הודעה על עדכון עלונים: Stribild film coated tablets

(elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, tenofovir disoproxil (as fumarate))

רופאים ורוקחים נכבדים,  
חברת גילימד סיאנסז ישראל בע"מ מבקשת להודיעכם כי חל עדכון בעלון לרופא ובעלון לצרכן של התכשיר  
בנדון.

### ההתוויה הרשומה לתכשיר בישראל:

Stribild is indicated for the treatment of human immunodeficiency virus-1 (HIV-1) infection in adults aged 18 years and over who are antiretroviral treatment-naïve or are infected with HIV-1 without known mutations associated with resistance to any of the three antiretroviral agents in Stribild.

השינויים מסומנים בעלון המצורף כאשר הטקסט המודגש **באדום** הוסף לעלון ואילו הטקסט המחוקק **בצהוב** נגרע ממנו. הסימונים **בצהוב** הינם החמרות במידע הבטיחותי. העדכונים המשמעותיים ביותר מופיעים במכתב זה, קיימים עדכונים מינוריים נוספים.

העלונים לרופא ולצרכן נשלחו לפרסום במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות:

<https://israeldrugs.health.gov.il/#!/byDrug>

כמו כן, ניתן לקבלם מודפסים על ידי פנייה לבעל הרישום:

גילימד סיאנסז ישראל בע"מ, רחוב החרש 4, ת.ד. 6090, פארק העסקים הוד השרון 4524075, ישראל.  
התכשיר משווק ע"י חברת סל"א.

בברכה,

מריה חורגין

רוקחת ממונה

גילימד סיאנסז ישראל בע"מ

**4.4 Special warnings and precautions for use**

....

*Bone effects*

Bone abnormalities such as osteomalacia which can manifest as persistent or worsening bone pain and, which can infrequently contribute to fractures may be associated with tenofovir disoproxil-induced proximal renal tubulopathy (see section 4.8).

~~Tenofovir disoproxil may also cause a reduction in bone mineral density (BMD).~~

In the Phase 3 Study GS-US-236-0103, BMD was assessed in a non-random subset of 120 subjects (Stribild group n = 54; ritonavir-boosted atazanavir (ATV/r) plus emtricitabine (FTC)/tenofovir disoproxil group n = 66). -Mean percentage decreases in BMD from baseline to Week 144 in the Stribild group were comparable to the ATV/r+FTC/tenofovir disoproxil group at the lumbar spine (-1.43% versus -3.68%, respectively) and at the hip (-2.83% versus -3.77%, respectively). -In the Phase 3 studies GS-US-236-0102 and GS-US-236-0103, bone fractures occurred in 27 subjects (3.9%) in the Stribild group, 8 subjects (2.3%) in the EFV/FTC/tenofovir disoproxil group, and 19 subjects (5.4%) in the ATV/r+FTC/tenofovir disoproxil group.

~~In a 144-week controlled clinical study (GS-99-903) that compared tenofovir disoproxil with stavudine in combination with lamivudine and efavirenz in antiretroviral-naïve patients, small decreases in BMD of the hip and spine were observed in both treatment groups. Decreases in BMD of spine and changes in bone biomarkers from baseline were significantly greater in the tenofovir disoproxil treatment group at 144 weeks. Decreases in BMD of hip were significantly greater in this group until 96 weeks. However, there was no increased risk of fractures or evidence for clinically relevant bone abnormalities over 144 weeks in this study.~~

**Reductions of bone mineral density (BMD) have been observed with tenofovir disoproxil in randomised controlled clinical trials of duration up to 144 weeks in HIV or HBV-infected patients. These BMD decreases generally improved after treatment discontinuation.**

In other studies (prospective and cross-sectional), the most pronounced decreases in BMD were seen in patients treated with tenofovir disoproxil as part of a regimen containing a boosted protease inhibitor. Overall, in view of the bone abnormalities associated with tenofovir disoproxil and the limitations of long term data on the impact of tenofovir disoproxil on bone health and fracture risk, alternative treatment regimens should be considered for patients with osteoporosis **or with a history of bone fractures**, ~~that are at a high risk for fractures.~~

If bone abnormalities are suspected or detected then appropriate consultation should be obtained.

**4.8 Undesirable effects**

**Table 2: Tabulated summary of adverse reactions associated with Stribild based on experience from Phase 3 studies GS-US-236-0102 and GS-US-236-0103 and adverse reactions to treatment with emtricitabine and tenofovir disoproxil from clinical studies and post-marketing experience, when used with other antiretrovirals**

Frequency	Adverse reaction
<i>Musculoskeletal and connective tissue disorders:</i>	
Very common:	elevated creatine kinase <sup>1</sup>
<b>Common:</b>	<b>bone mineral density decreased</b>
Uncommon:	rhabdomyolysis <sup>1,3</sup> , muscular weakness <sup>1,3</sup>
Rare:	osteomalacia (manifested as bone pain and infrequently contributing to fractures) <sup>1,3,5</sup> , myopathy <sup>1,3</sup>

- <sup>1</sup> This adverse reaction was not observed in the Phase 3 clinical studies for Stribild but identified from clinical studies or post-marketing experience for emtricitabine or tenofovir disoproxil when used with other antiretrovirals.
- <sup>2</sup> Anaemia was common and skin discolouration (increased pigmentation) was very common when emtricitabine was administered to paediatric patients.
- <sup>3</sup> This adverse reaction may occur as a consequence of proximal renal tubulopathy. -It is not considered to be causally associated with tenofovir disoproxil in the absence of this condition.
- <sup>4</sup> See section 4.8, Description of selected adverse reactions for more details.
- <sup>5</sup> This adverse reaction was identified through post-marketing surveillance for emtricitabine or tenofovir disoproxil but not observed in randomised, controlled clinical studies in adults or paediatric HIV clinical studies for emtricitabine or in randomised controlled clinical studies or the tenofovir disoproxil expanded access program for tenofovir disoproxil. -The frequency category was estimated from a statistical calculation based on the total number of patients exposed to emtricitabine in randomised controlled clinical studies (n = 1,563) or tenofovir disoproxil in randomised controlled clinical studies and the expanded access program (n = 7,319).

...

### Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product.

You can report any side effects to the Ministry of Health by clicking on the link "Report side effects due to medical treatment" that is located on the Ministry of Health homepage ([www.health.gov.il](http://www.health.gov.il)) which redirects to the online form for reporting side effects or by clicking on the link: <https://sideeffects.health.gov.il>.

~~You can also report any side effects directly to the registration holder via email: [DrugSafety.Israel@gilead.com](mailto:DrugSafety.Israel@gilead.com)~~

## העדכונים המהותיים בעלון לצרכן:

### 2. לפני השימוש בסטריבילד

#### **אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בסטריבילד**

- בתקופת הטיפול בסטריבילד עליך להישאר בהשגחת הרופא. **תרופה זו אינה מרפאת זיהום ב-HIV.** בתקופת הטיפול בסטריבילד, אתה עדיין עלול לפתח זיהומים או מחלות אחרות הקשורות לזיהום ב-HIV. **לפני תחילת הטיפול בסטריבילד, ספר לרופא:**
  - **אם הנך סובל מבעיות בכליות, או שסבלת בעבר מבעיות בכליות, או שבדיקות הראו שיש לך בעיות בכליות.** הרופא שלך ישקול בקפידה את הטיפול בסטריבילד.
- סטריבילד עלול להשפיע על הכליות. לפני תחילת הטיפול, הרופא יבקש לבצע בדיקות דם על מנת להעריך את תפקודי הכליות שלך. כמו כן, הרופא יבקש לבצע בדיקות דם גם במהלך הטיפול, על מנת לעקוב אחר מצב הכליות.
- סטריבילד בדרך כלל אינו ניתן יחד עם תרופות אחרות העלולות לגרום לנזק כלייתי (ראה סעיף "תרופות אחרות וסטריבילד"). במידה והשילוב בלתי נמנע, הרופא יעקוב אחר תפקודי הכליות שלך לעתים קרובות יותר.

• **אם הנך סובל מאוסטאופורוזיס, יש לך היסטוריה של שברים בעצמות או אם הנך חווה בעיות בעצמות שלך.**

- **בעיות בעצמות** (המופיעות ככאבי עצמות מתמשכים או מחמירים אשר לפעמים גורמות לשברים) עלולות להופיע גם בגלל נזק לתאי אבובית הכליה (ראה סעיף 4, *תופעות לוואי*). ספר לרופא שלך אם יש לך כאבי עצמות או שברים בעצמות.

טנופוביר דיסופרוקסיל עלול גם לגרום לירידת מסת עצם.

באופן כללי, ההשפעות של טנופוביר דיסופרוקסיל על בריאות העצם לטווח רחוק וסיכון לשבר עתידי במבוגרים וילדים אינן ודאיות.

~~ספר לרופא שלך אם אתה יודע שהנך סובל מאוסטאופורוזיס. מטופלים עם אוסטאופורוזיס נמצאים בסכנה מוגברת לשברים.~~

#### 4. תופעות לוואי

...

##### תופעות לוואי שכיחות

(יכולות להופיע אצל 1 עד 10 מבין 100 מטופלים)

- ירידה בתיאבון
- קושי להירדם (נדודי שינה), חלומות מוזרים (אבנורמליים)
- כאב, כאב בטן
- בעיות עיכול שגורמות לאי נוחות לאחר ארוחות (*dyspepsia* – דיספפסיה)
- תחושת נפיחות
- עצירות, גזים במערכת העיכול (*flatulence*)
- פריחות בעור (כולל נקודות או כתמים אדומים לעתים עם שלפוחיות והתנפחות של העור), שיכולות להיות תגובות אלרגיות, גירוד, שינויים בצבע העור כולל הופעת נגעים כהים על פני העור
- תגובות אלרגיות אחרות
- עייפות
- **אובדן מסת עצם**

...

##### דיווח על תופעות לוואי

ניתן לדווח על תופעות לוואי למשרד הבריאות באמצעות לחיצה על הקישור "דיווח על תופעות לוואי עקב טיפול תרופתי" שנמצא בדף הבית של אתר משרד הבריאות ([www.health.gov.il](http://www.health.gov.il)) המפנה לטופס המקוון לדיווח על תופעות לוואי, או ע"י כניסה לקישור: <https://sideeffects.health.gov.il>

~~ניתן בנוסף לדווח על כל תופעת לוואי לבעל הרישום באמצעות דוא"ל: [DrugSafety.Israel@gilead.com](mailto:DrugSafety.Israel@gilead.com). תוכל לעזור לספק מידע נוסף על בטיחות התרופה באמצעות דיווח על תופעות לוואי.~~