

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Stribild 150 mg/150 mg/200 mg/245 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukken tablet indeholder 150 mg elvitegravir, 150 mg cobicistat, 200 mg emtricitabin og 245 mg tenofovirdisoproxil (svarende til 300 mg tenofovirdisoproxilfumarat eller 136 mg tenofovir).

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hver tablet indeholder 10,4 mg lactose (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukken tablet (tablet).

Grønne, kapselformede, filmovertrukne tabletter, der måler 20 mm x 10 mm og er præget med „GSI“ på den ene side og tallet „1“ omgivet af en kvadratisk æske på den anden.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Stribild er indiceret til behandling af infektion med humant immundefekt virus 1 (hiv 1) hos voksne i alderen 18 år og derover, som er antiretroviral-behandlingsnaive eller inficerede med hiv 1 uden kendte mutationer forbundet med resistens over for nogle af de tre antiretrovirale stoffer i Stribild (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

Stribild er også indiceret til behandling af infektion hos unge i alderen 12 til < 18 år, som vejer ≥ 35 kg, og som er inficerede med hiv 1 uden kendte mutationer forbundet med resistens over for nogle af de tre antiretrovirale stoffer i Stribild, og som har oplevet toksiciteter, der udelukker brug af andre regimer, som ikke indeholder tenofovirdisoproxil (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

4.2 Dosering og administration

Behandlingen skal påbegyndes af en læge med erfaring i behandlingen af hiv-infektion.

Dosering

Voksne og unge i alderen 12 år og derover, som vejer mindst 35 kg: Én tablet én gang dagligt sammen med mad.

Hvis patienten glemmer at tage en dosis Stribild i mindre end 18 timer efter tidspunktet, hvor patienten normalt tager dosen, skal patienten tage Stribild sammen med mad så snart som muligt og derefter fortsætte med den normale doseringsplan. Hvis patienten glemmer at tage en dosis Stribild i mere end 18 timer, og det næsten er tid til næste dosis, skal patienten ikke tage den manglende dosis, men blot fortsætte med den normale doseringsplan.

Hvis patienten kaster op inden for 1 time efter at have taget Stribild, skal der tages en ny tablet.

Særlige populationer

Ældre

Der foreligger ingen data, hvorpå der kan laves en dosisanbefaling til patienter over 65 år (se pkt. 4.4 og 5.1). Stribild bør administreres med forsigtighed til ældre patienter (se pkt. 4.4).

Voksne med nedsat nyrefunktion

Stribild bør ikke påbegyndes hos patienter med en kreatininclearance under 70 ml/min (se pkt. 4.4 og 5.2). Se pkt. 4.4 for påbegyndelse af Stribild hos patienter med en kreatininclearance under 90 ml/min.

Stribild bør seponeres, hvis kreatininclearance falder til under 50 ml/min under behandlingen med Stribild, da justering af dosisintervallet er påkrævet for emtricitabin og tenofovirdisoproxil, og dette ikke kan opnås med fastdosis-kombinationstabletten (se pkt. 4.4 og 5.2). Se pkt. 4.4 for patienter med kreatininclearance, der falder til under 70 ml/min, mens de behandles med Stribild.

Pædiatriske patienter med nedsat nyrefunktion

Stribild bør ikke anvendes til pædiatriske patienter under 18 år med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4).

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering af Stribild er ikke nødvendigt hos patienter med let nedsat (Child-Pugh klasse A) eller moderat nedsat (Child-Pugh klasse B) leverfunktion. Stribild er ikke blevet undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C). Derfor frarådes det at bruge Stribild hos patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4 og 5.2).

Hvis Stribild seponeres hos patienter, der samtidig er inficeret med hiv og hepatitis B-virus (HBV), skal disse patienter monitoreres tæt for tegn på eksacerbation af hepatitis (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Stribilds sikkerhed og virkning hos børn under 12 år, eller som vejer < 35 kg, er ikke klarlagt (se pkt. 5.2).

Administration

Stribild skal tages oralt, én gang dagligt, sammen med mad (se pkt. 5.2). Den filmovertrukne tablet må ikke tygges eller knuses.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Patienter, der tidligere har seponeret behandlingen med tenofovirdisoproxil på grund af nyretoksicitet, med eller uden ophør af nyrepåvirkningen efter seponering.

Samtidig administration med lægemidler, som er meget afhængige af CYP3A for clearance, og for hvilke forhøjede plasmakoncentrationer er associeret med alvorlige og/eller livstruende hændelser, er kontraindiceret. Derfor bør Stribild ikke administreres samtidig med lægemidler, der omfatter, men ikke er begrænset til, følgende (se pkt. 4.5):

- alpha 1-adrenoreceptorantagonister: alfuzosin
- antiarytmika: amiodaron, quinidin
- ergot-derivativer: dihydroergotamin, ergometrin, ergotamin
- stoffer, der fremmer mave-tarm-mobiliteten: cisaprid
- HMG Co-A-reduktasehæmmere: lovastatin, simvastatin
- neuroleptika/antipsykotika: pimozid, lurasidon
- PDE-5-hæmmere: sildenafil til behandling af pulmonal arteriel hypertension
- sedativa/hypnotika: oralt administreret midazolam, triazolam

Samtidig administration med lægemidler, som er stærke inducere af CYP3A, er kontraindiceret på grund af risikoen for svigtende virologisk respons og mulig resistens over for Stribild. Derfor bør Stribild ikke administreres samtidig med lægemidler, der omfatter, men ikke er begrænset til, følgende (se pkt. 4.5):

- antikonvulsiva: carbamazepin, phenobarbital, phenytoin
- antimykobakterielle lægemidler: rifampicin
- naturlægemiddel: prikbladet perikum (*Hypericum perforatum*)

Samtidig administration med dabigatranetexilat, et substrat for P-glykoprotein (P-gp), er kontraindiceret (se pkt. 4.5).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Virkninger på nyrer og knogler hos voksne

Virkninger på nyrer

Emtricitabin og tenofovir elimineres primært gennem nyrerne ved en kombination af glomerulusfiltration og aktiv tubulær sekretion. Der er rapporteret nyresvigt, nedsat nyrefunktion, forhøjet kreatinin, hypophosphatæmi og proksimal tubulopati (herunder Fanconis syndrom) ved brug af tenofovirdisoproxil (se pkt. 4.8).

Der er aktuelt utilstrækkelige data til at bedømme, om samtidig administration af tenofovirdisoproxil og cobicistat er forbundet med en større risiko for nyrebivirkninger, sammenlignet med behandlingsregimer, der inkluderer tenofovirdisoproxil uden cobicistat.

Patienter, der tidligere har seponeret behandlingen med tenofovirdisoproxil på grund af nyretoksicitet, med eller uden ophør af nyrepåvirkningen efter seponering, bør ikke behandles med Stribild (se pkt. 4.3).

Monitorering af nyrerne

Før påbegyndelse af behandling med Stribild

Kreatininclearance bør beregnes og glucose og protein i urinen bør bestemmes hos alle patienter. Stribild bør ikke påbegyndes hos patienter med kreatininclearance < 70 ml/min. Det anbefales, at Stribild ikke påbegyndes hos patienter med kreatininclearance < 90 ml/min medmindre, efter en gennemgang af de tilgængelige behandlingsmuligheder, Stribild anses for at være den foretrukne behandling for den individuelle patient.

I løbet af behandlingen med Stribild

Kreatininclearance, serumphosphat, glucose og protein i urinen bør monitoreres hver fjerde uge i løbet af det første år og derefter hver tredje måned i løbet af behandlingen med Stribild. Hos patienter med risiko for nedsat nyrefunktion, er hyppigere monitorering af nyrefunktionen nødvendig.

Cobicistat hæmmer den tubulære sekretion af kreatinin og kan forårsage moderate forhøjelser af serum-kreatinin og moderate reduktioner i kreatininclearance (se pkt. 4.8). Patienter, der oplever en bekræftet forhøjelse i serum-kreatinin på over 26,5 µmol/l (0,3 mg/dl) fra *baseline*, bør overvåges tæt for renale bivirkninger.

Se også afsnittet Samtidig administration af andre lægemidler nedenfor.

Nyrerne

Hvis serumphosphat er < 0,48 mmol/l (1,5 mg/dl) eller kreatininclearance falder til < 70 ml/min, skal vurderingen af nyrefunktionen gentages inden for en uge, herunder måling af glucose- og kaliumkoncentration i blodet samt uringlucose (se pkt. 4.8). Det anbefales, at Stribild seponeres hos patienter med kreatininclearance, der falder til < 70 ml/min under behandling, medmindre den potentielle fordel ved denne kombination af antiretrovirale stoffer for den individuelle patient anses

for at opveje den potentielle risiko ved at fortsætte behandlingen. Det bør også overvejes at afbryde behandlingen med Stribild i tilfælde af progressiv forværring af nyrefunktionen, når der ikke er identificeret andre årsager.

Stribild bør seponeres hos patienter med bekræftet kreatininclearance, der falder til < 50 ml/min (da de påkrævede justeringer af dosisintervallet ikke er mulige med denne fastdosis-kombinationstablet) eller med fald i serumphosphat til $< 0,32$ mmol/l (1,0 mg/dl) (se pkt. 4.2 og 5.2).

Knogleeffekter

Knogleabnormiteter såsom osteomalaci, der kan manifestere sig som vedvarende eller forværrede knoglesmerter, og som i sjældne tilfælde kan medvirke til frakturer, kan forekomme i forbindelse med proksimal renal tubulopati induceret af tenofovirdisoproxil (se pkt. 4.8).

I fase 3-studiet GS-US-236-0103 blev BMD vurderet hos en ikke-randomiseret undergruppe med 120 personer (Stribild-gruppe $n = 54$, gruppe med ritonavir-boostet atazanavir (ATV/r) plus emtricitabin (FTC)/tenofovirdisoproxil $n = 66$). Den gennemsnitlige procentvise reduktion fra *baseline* til uge 144 i lænderyggen og i hoften var sammenlignelig i Stribild-gruppen og i gruppen med ATV/r+FTC/tenofovirdisoproxil (henholdsvis $-1,43\%$ *versus* $-3,68\%$ for lænderyg og $-2,83\%$ *versus* $-3,77\%$ for hoften). I fase 3-studierne GS-US-236-0102 og GS-US-236-0103 opstod der knoglefrakturer hos 27 personer (3,9 %) i Stribild-gruppen, hos 8 personer (2,3 %) i gruppen med EFV/FTC/tenofovirdisoproxil hos 19 personer (5,4 %) i ATV/r+FTC/EFV/FTC-gruppen.

Fald i knoglemineraltætheden (BMD) er blevet observeret med tenofovirdisoproxil i randomiserede kontrollerede, kliniske forsøg med en varighed op til 144 uger hos hiv- eller HBV-inficerede patienter. Disse fald i BMD blev generelt forbedret efter behandlingsophør.

I andre studier (prospektive studier og tværsnitsstudier) sås de mest udtalte reduktioner i BMD hos patienter, der blev behandlet med tenofovirdisoproxil som del af et regime indeholdende en boostet proteasehæmmer. I betragtning af knogleabnormiteter forbundet med tenofovirdisoproxil og begrænsningerne af langtidsdata vedrørende tenofovirdisoproxils virkning på knoglesundhed og frakturrisiko, bør alternative behandlingsregimer generelt overvejes til patienter med osteoporose eller tidligere knoglefrakturer.

Hvis der er formodning om knogleabnormiteter, eller disse påvises, skal relevant konsultation foretages.

Virkninger på nyrer og knogler hos den pædiatriske population

Der er uvished forbundet med de langsigtede virkninger af tenofovirdisoproxils knogle- og nyretoksicitet. Derudover er der ikke fuldstændig vished om reversibiliteten af nyretoksicitet. Der anbefales derfor en tværfaglig tilgang for at sikre, at benefit/risk-forholdet ved behandlingen bliver afvejnet på fyldestgørende vis fra sag til sag for at fastlægge den hensigtsmæssige monitorering under behandlingen (inklusive beslutning om seponering af behandlingen) og overveje behovet for tilskud.

Virkninger på nyrer

Der er rapporteret om bivirkninger på nyrerne, der er overensstemmende med proksimal nyre tubulopati, hos hiv 1-inficerede pædiatriske patienter i alderen 2 til < 12 år i et klinisk studie af tenofovirdisoproxil (GS-US-104-0352) (se pkt. 4.8 og 5.1).

Monitorering af nyrerne

Nyrefunktionen (kreatininclearance og uringlucose og urinprotein) bør evalueres inden opstart af behandlingen, og kreatininclearance, serumphosphat, uringlucose og urinprotein bør monitoreres under behandlingen på samme måde som hos hiv 1-inficerede voksne (se ovenfor).

Nyrebehandling

Hvis serumphosphat bekræftes at være $< 0,96$ mmol/l (3,0 mg/dl) hos en pædiatrisk patient, der får Stribild, skal vurderingen af nyrefunktionen gentages inden for en uge, herunder måling af glucose- og

kaliumkoncentration i blodet samt uringlucose (se pkt. 4.8, proksimal tubulopati). Ved mistanke om eller påvisning af nyre abnormiteter bør der søges rådgivning hos en nefrolog for at tage stilling til, om behandlingen bør afbrydes. Det bør også overvejes at afbryde behandlingen med Stribild i tilfælde af progressiv forværring af nyrefunktionen, hvis der ikke er identificeret nogen anden årsag. Som hos voksne, skal unge, som oplever et bekræftet forhøjet indhold af serumkreatinin på over 26,5 µmol/l (0,3 mg/dl) fra *baseline*, overvåges nøje for nyresikkerhed (se ovenfor).

Samtidig administration og risiko for nyre toksicitet

Der gælder de samme anbefalinger som hos voksne (se *Samtidig administration af andre lægemidler* nedenfor).

Nedsat nyrefunktion

Stribild bør ikke anvendes hos pædiatriske patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2). Stribild bør ikke opstartes hos pædiatriske patienter med nedsat nyrefunktion og bør seponeres hos pædiatriske patienter, der får nedsat nyrefunktion under behandlingen med Stribild.

Påvirkning af knogler

Tenofovirdisoproxil kan forårsage en reduktion i BMD. Virkningerne af tenofovirdisoproxil-forbundne forandringer i BMD på den langsigtede knoglesundhed og risikoen for senere fraktur er uvis (se pkt. 5.1).

I et klinisk studie af hiv 1-inficerede behandlingsnaive patienter i alderen 12 til < 18 år (n = 50) blev der observeret små fald i de gennemsnitlige BMD Z-scorer efter behandling med Stribild (se pkt. 4.8).

Ved påvisning af eller mistanke om knogleabnormiteter hos pædiatriske patienter bør der søges rådgivning hos en endokrinolog og/eller nefrolog.

Patienter med hiv, som samtidig er inficerede med hepatitis B- eller C-virus

Hos patienter med kronisk hepatitis B eller C, som er i antiretroviral behandling, er der en øget risiko for svære og potentielt letale, hepatiske bivirkninger.

Aktuelle hiv-behandlingsretningslinjer for optimal håndtering af hiv-infektion hos patienter med samtidig infektion med hepatitis B-virus (HBV) bør konsulteres.

I tilfælde af samtidig antiviral behandling af hepatitis B eller C henvises der til de relevante produktresuméer. Stribild bør ikke administreres samtidig med andre lægemidler, som indeholder tenofovirdisoproxil, lamivudin eller adefovirdipivoxil, der anvendes til behandling af virusinfektion med hepatitis B.

Seponering af behandlingen med Stribild hos hiv-inficerede patienter, der samtidig er inficeret med HBV, kan forekomme i forbindelse med svær, akut eksacerbation af hepatitis. Patienter med hiv-infektion, som samtidig er inficerede med HBV, og som ophører med Stribild, bør monitoreres tæt med både klinisk og laboratorisk opfølgning i mindst adskillige måneder efter, behandlingen med Stribild ophører. Påbegyndelse af hepatitis B-behandlingen kan være nødvendig. Behandlingen bør ikke seponeres hos patienter med fremskreden leversygdom eller levercirrose, da hepatitis-eksacerbationer efter behandlingen kan føre til hepatisk dekomensation.

Leversygdom

Stribilds sikkerhed og virkning hos patienter med signifikant, tilgrundliggende leversygdom er ikke klarlagt. Emtricitabins farmakokinetik er ikke undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion. Tenofovirs, elvitegravirs og cobicistats farmakokinetik er undersøgt hos patienter med moderat nedsat leverfunktion. Stribild er ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C). En dosisjustering af Stribild er ikke nødvendig hos patienter med let (Child-Pugh klasse A) eller moderat (Child-Pugh klasse B) nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2 og 5.2).

Hos patienter med tidligere tilfælde af leverdysfunktion, herunder kronisk aktiv hepatitis, er der en forhøjet forekomst af unormal leverfunktion under antiretroviral kombinationsbehandling (CART), og disse patienter bør monitoreres i henhold til standardprocedurer. Hvis der er tegn på, at leversygdommen forværres hos sådanne patienter, skal man overveje at seponere eller foretage et ophold i behandlingen.

Vægt og metaboliske parametre

Vægtstigning og forhøjede lipider og glucose i blodet kan forekomme under antiretroviral behandling. Sådanne forandringer kan til dels være forbundet med sygdomskontrol og livsstil. For lipider er der i visse tilfælde fundet evidens for en behandlingseffekt, mens der ikke er tydelig evidens for relation mellem vægtøgning og en specifik behandling. Med hensyn til monitorering af lipider og glucose i blodet refereres til eksisterende behandlingsguidelines for hiv. Tilstande med forhøjet lipid skal behandles som klinisk indiceret.

Mitokondriel dysfunktion efter eksponering *in utero*

Nukleosid-/nukleotid-analoger kan påvirke mitokondriefunktionen i varierende grad; dette er mest udtalt for stavudin, didanosin og zidovudin. Der er rapporteret om mitokondriel dysfunktion hos hiv-negative spædbørn, som har været eksponeret for nukleosidanaloger *in utero* og/eller postnalt. Det har hovedsageligt drejet sig om behandling med regimer indeholdende zidovudin. De hyppigst rapporterede manifestationer er hæmatologiske forstyrrelser (anæmi, neutropeni) og metaboliske forstyrrelser (hyperlaktatæmi, hyperlipasæmi). Reaktionerne har ofte været forbigående. Sent forekommende neurologiske forstyrrelser er i sjældne tilfælde blevet rapporteret (hypertoni, kramper, unormal adfærd). Hvorvidt sådanne neurologiske forstyrrelser er forbigående eller permanente er p.t. ikke kendt. Mitokondriel dysfunktion bør overvejes hos alle børn med svære kliniske symptomer af ukendt ætiologi, især neurologiske symptomer, der har været eksponeret for nukleosid-/nukleotid-analoger *in utero*. Disse fund påvirker ikke de aktuelle nationale anbefalinger vedrørende antiretroviral behandling hos gravide med henblik på at undgå vertikal hiv-overførsel.

Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af CART opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske patogener, som kan forårsage alvorlige kliniske tilstande eller forværring af symptomer. Typisk er sådanne reaktioner observeret inden for de første få uger eller måneder efter påbegyndelsen af CART. Relevante eksempler omfatter cytomegalovirus retinitis, generaliserede og/eller fokale mycobakterielle infektioner og *Pneumocystis jirovecii* pneumoni. Alle inflammatoriske symptomer bør vurderes og behandling påbegyndes efter behov.

Autoimmunsygdomme (som Graves sygdom og autoimmun hepatitis) er også rapporteret i tilfælde af immunreakivering. Den rapporterede tidsperiode før sådanne opstår, er imidlertid variabel, og kan opstå mange måneder efter påbegyndelse af behandlingen.

Opportunistiske infektioner

Patienter, der får Stribild eller anden antiretroviral behandling, kan fortsætte med at udvikle opportunistiske infektioner og andre komplikationer ved hiv-infektion og bør derfor holdes under fortsat tæt klinisk observation af læger med erfaring i behandling af patienter med hiv-associerede sygdomme.

Osteonekrose

Der er rapporteret om tilfælde af osteonekrose hos patienter, der har fremskreden hiv-sygdom og/eller hos patienter som befinder sig i langvarig CART. Ætiologien anses dog for at være multifaktoriel (anvendelse af kortikosteroider, alkoholforbrug, svær immunosuppression, højere *Body Mass Index*

(BMI)). Patienter, der oplever ømme og smertende led, ledstivhed eller bevægelsesbesvær bør rådes til at søge læge.

Samtidig administration af andre lægemidler

Stribild er indiceret til brug som et komplet regime til behandling af hiv 1-infektion og må derfor ikke administreres sammen med andre antiretrovirale præparater (se pkt. 4.5).

Stribild bør ikke administreres samtidig med andre lægemidler, der indeholder tenofovirdisoproxil, lamivudin eller adefovirdipivoxil, der anvendes til behandling af hepatitis B-virusinfektion, eller sammen med andre lægemidler, der indeholder tenofovirafafenamid.

Samtidig brug af nefrotoksiske lægemidler

Det bør undgås at anvende Stribild ved samtidig eller nylig brug af et nefrotoksisk lægemiddel, f.eks. aminoglykosider, amphotericin B, foscarnet, ganciclovir, pentamidin, vancomycin, cidofovir eller interleukin 2 (også kaldet aldesleukin) (se pkt. 4.5). Hvis samtidig brug af Stribild og nefrotoksiske midler ikke kan undgås, skal nyrefunktionen monitoreres ugentligt.

Der er rapporteret om tilfælde af akut nyresvigt efter opstart af høje doser eller flere typer af non-steroidale antiinflammatoriske lægemidler (NSAID'er) hos patienter, der var i behandling med tenofovirdisoproxil, og som havde risikofaktorer for nyredysfunktion. Hvis Stribild administreres samtidig med et NSAID, bør nyrefunktionen monitoreres på passende vis.

Krav til kontraception

Kvindelige patienter i den fertile alder bør enten anvende et hormonelt kontraceptivum, der indeholder mindst 30 µg ethinylestradiol samt drospirenon eller norgestimat som progestogenet, eller en anden pålidelig kontraceptionsmetode (se pkt. 4.5 og 4.6). Brug af Stribild og p-piller, der indeholder andre progestogener bør undgås (se pkt. 4.5). Plasmakoncentrationerne af drospirenon forventes at øges efter samtidig administration af Stribild, og klinisk monitorering anbefales på grund af risikoen for hyperkaliæmi (se pkt. 4.5).

Brug sammen med visse antivirale midler mod hepatitis C

Det er påvist, at samtidig administration af tenofovirdisoproxil og ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir øger plasmakoncentrationen af tenofovir, især ved brug sammen med et hiv-regime, der indeholder tenofovirdisoproxil og en farmakokinetisk booster (ritonavir eller cobicistat). Sikkerheden af tenofovirdisoproxil sammen med ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir og en farmakokinetisk booster er ikke klarlagt. De potentielle risici og fordele ved samtidig administration af ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir og Stribild bør tages i betragtning, især hos patienter med øget risiko for nyredysfunktion. Patienter, der får Stribild samtidig med ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, bør monitoreres for bivirkninger relateret til tenofovirdisoproxil.

Ældre

Stribild har begrænsede data hos patienter over 65 år. Da ældre patienter har oftere nedsat nyrefunktion, skal der udvises forsigtighed ved behandling af ældre patienter med Stribild.

Graviditet

Det er påvist, at behandling med cobicistat og elvitegravir i andet og tredje trimester af graviditeten medfører lavere eksponering for elvitegravir (se pkt. 5.2). Cobicistatniveauer falder og giver måske ikke tilstrækkeligt boost. Den væsentlige nedsættelse i eksponering for elvitegravir kan medføre virologisk svigt og en øget risiko for overførsel af hiv-infektion fra mor til barn. Derfor bør behandling med Stribild ikke påbegyndes under graviditet, og kvinder, der bliver gravide under behandling med Stribild, skal skiftes til et andet regime (se pkt. 4.6)

Hjælpesoffer

Stribild indeholder lactosemonohydrat. Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Da Stribild indeholder elvitegravir, cobicistat, emtricitabin og tenofoviridisoproxil, kan interaktioner, som er identificeret med disse aktive stoffer individuelt, forekomme med Stribild. Stribild er indiceret som et komplet behandlingsregime til behandling af hiv 1-infektion og må ikke administreres sammen med andre antiretrovirale præparater. Derfor gives der ikke information om lægemiddelinteraktioner med andre antiretrovirale præparater (herunder proteasehæmmere og non-nukleosid-revers transkriptase-hæmmere) (se pkt. 4.4). Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

Cobicistat er en kraftig mekanismebaseret CYP3A-hæmmer og et CYP3A-substrat. Cobicistat er også en svag CYP2D6-hæmmer, og den metaboliseres i mindre grad af CYP2D6. De transportstoffer, som cobicistat hæmmer, omfatter P-gp, BCRP, OATP1B1 og OATP1B3.

Samtidig administration af Stribild og lægemidler, som primært metaboliseres af CYP3A eller CYP2D6, eller er substrater for P-gp, BCRP, OATP1B1 eller OATP1B3, kan føre til øgede plasmakoncentrationer af disse præparater, hvilket kunne øge eller forlænge deres terapeutiske virkning og bivirkninger (se Samtidig brug kontraindiceret og pkt. 4.3). Samtidig administration af Stribild og lægemidler med aktiv(e) metabolit(ter), der dannes via CYP3A, kan medføre nedsat plasmakoncentration af disse aktive metabolitter (se pkt. 4.4).

Samtidig administration af Stribild og lægemidler, der hæmmer CYP3A, kan reducere clearance af cobicistat og føre til øgede plasmakoncentrationer af cobicistat.

Elvitegravir er en moderat inducer og indebærer en risiko for at inducere CYP2C9 og/eller inducerbare UGT-enzymet, og i derved reducere plasmakoncentrationen af substrater for disse enzymer. Elvitegravir metaboliseres af CYP3A og i mindre grad af UGT1A1. Lægemidler, der inducerer CYP3A-aktivitet, forventes at øge clearance af elvitegravir, hvilket fører til reducerede plasmakoncentrationer af elvitegravir, hvilket kan forårsage svigtende terapeutisk virkning og udvikling af resistens (se Samtidig brug kontraindiceret og pkt. 4.3).

Samtidig brug kontraindiceret

Samtidig administration af Stribild og nogle lægemidler, der primært metaboliseres af CYP3A, kan føre til øgede plasmakoncentrationer af disse præparater, hvilket er forbundet med risikoen for alvorlige og/eller livstruende reaktioner, såsom perifer vasospasme eller iskæmi (f.eks. dihydroergotamin, ergotamin, ergometrin) eller myopati, herunder rhabdomyolyse (f.eks. simvastatin, lovastatin) eller langvarig eller øget sedering eller respirationsdepression (f.eks. oralt administreret midazolam eller triazolam). Samtidig administration af Stribild og andre lægemidler metaboliseres primært af CYP3A, såsom amiodaron, quinidin, cisaprid, pimozid, lurasidon, alfuzosin og sildenafil mod pulmonal arteriel hypertension er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Samtidig administration af Stribild og nogle lægemidler, som inducerer CYP3A såsom prikbladet perikum (*Hypericum perforatum*), rifampicin, carbamazepin, phenobarbital og phenytoin kan føre til signifikant reducerede plasmakoncentrationer af cobicistat og elvitegravir, hvilket kan forårsage svigtende terapeutisk virkning og udvikling af resistens (se pkt. 4.3).

Samtidig brug anbefales ikke

Lægemidler, som udskilles gennem nyrerne

Da emtricitabin og tenofovir primært udskilles gennem nyrerne, kan administration af Stribild sammen med lægemidler, der reducerer nyrefunktionen eller konkurrerer om aktiv tubulær sekretion (f.eks. cidofovir), øge serumkoncentrationerne af emtricitabin, tenofovir og/eller de samtidigt administrerede lægemidler.

Brug af Stribild bør undgås ved samtidig eller nylig brug af nefrotoksiske lægemidler. Eksempler herpå omfatter, men er ikke begrænsede til, aminoglykosider, amphotericin B, foscarnet, ganciclovir, pentamidin, vancomycin, cidofovir eller interleukin-2 (også kaldet aldesleukin).

Andre interaktioner

Interaktioner mellem Stribild-komponenterne og mulige samtidigt administrerede lægemidler ses i tabel 1 nedenfor (stigning er angivet som „↑“, fald som „↓“, ingen ændring som „↔“). De beskrevne interaktioner er baseret på studier udført med Stribild-komponenterne som individuelle stoffer og/eller i kombination, eller de er mulige lægemiddelinteraktioner, der kan forekomme med Stribild.

Tabel 1: Interaktion mellem Stribilds individuelle komponenter og andre lægemidler

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentrationer Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Anbefaling vedr. samtidig administration af Stribild
ANTIINFEKTIVA		
Antimykotika		
Ketoconazol (200 mg to gange daglig)/Elvitegravir (150 mg én gang daglig) ²	Elvitegravir: AUC: ↑ 48 % C _{min} : ↑ 67 % C _{max} : ↔ Koncentrationer af ketoconazol og/eller cobicistat kan øges ved samtidig administration af Stribild.	Ved samtidig administration af Stribild bør den maksimale daglige dosis af ketoconazol ikke overskride 200 mg daglig. Der rådes til forsigtighed og klinisk overvågning ved samtidig administration.
Itraconazol ³ Voriconazol ³ Posaconazol ³ Fluconazol	Interaktion er ikke undersøgt med nogen af Stribilds komponenter. Koncentrationer af itraconazol, fluconazol og posaconazol kan øges ved samtidig administration af cobicistat. Koncentrationer af voriconazol kan øges eller reduceres ved samtidig administration af Stribild.	Der skal udføres klinisk overvågning ved samtidig administration med Stribild. Ved samtidig administration af Stribild bør den maksimale daglige dosis af itraconazol ikke overskride 200 mg daglig. En vurdering af forholdet mellem fordele og risici anbefales for at berettiggende anvendelsen af voriconazol sammen med Stribild.

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentrationer Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Anbefaling vedr. samtidig administration af Stribild
Antimykobakterielle lægemidler		
Rifabutin (150 mg hver anden dag)/Elvitegravir (150 mg én gang daglig)/Cobicistat (150 mg én gang daglig)	Samtidig administration af rifabutin, en kraftig CYP3A-inducer, kan reducere plasmakoncentrationerne af cobicistat og elvitegravir signifikant, hvilket kan forårsage svigtende terapeutisk virkning og udvikling af resistens. Rifabutin: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ 25-O-desacetyl-rifabutin AUC: ↑ 525 % C_{min}: ↑ 394 % C_{max}: ↑ 384 % Elvitegravir: AUC: ↓ 21 % C_{min}: ↓ 67 % C_{max}: ↔	Samtidig administration af Stribild og rifabutin anbefales ikke. Hvis kombinationen er nødvendig, er den anbefalede dosis rifabutin 150 mg 3 gange ugentligt på faste dage (for eksempel mandag-onsdag-fredag). Det er nødvendigt at udføre øget overvågning for rifabutin-associerede bivirkninger, herunder neutropeni og uveitis på grund af en forventet øget eksponering over for desacetyl-rifabutin. En yderligere dosisreduktion af rifabutin er ikke undersøgt. Det bør overvejes, at en dosis på 150 mg to gange ugentligt måske ikke giver en optimal eksponering over for rifabutin, hvilket i så fald fører til en risiko for resistens over for rifamycin og behandlingssvigt.
Antivirale midler mod hepatitis C-virus (HCV)		
Ledipasvir/Sofosbuvir	Interaktion er ikke undersøgt med Stribild. Samtidig administration af Stribild kan medføre øget tenofovir-eksponering.	Øget plasmakoncentration af tenofovir som følge af samtidig administration af Stribild og ledipasvir/sofosbuvir kan øge risikoen for bivirkninger relaterede til tenofovirdisoproxil, herunder nyrerelaterede bivirkninger. Sikkerheden af tenofovirdisoproxil sammen med ledipasvir/sofosbuvir og en farmakokinetisk booster (f.eks. cobicistat) er ikke klarlagt. Hvis der ikke er andre alternativer, skal kombinationen anvendes med forsigtighed og hyppig monitorering af nyrefunktionen (se pkt. 4.4).
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg én gang daglig) + Elvitegravir/cobicistat (150 mg/150 mg én gang daglig)	Observeret: Ledipasvir: AUC: ↑ 78% C_{min}: ↑ 91% C_{max}: ↑ 63% Sofosbuvir: AUC: ↑ 36% C_{min}: N/A C_{max}: ↑ 33% GS 331007⁵: AUC: ↑ 44% C_{min}: ↑ 53% C_{max}: ↑ 33% Elvitegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 36% C_{max}: ↔ Cobicistat: AUC: ↑ 59% C_{min}: ↑ 325% C_{max}: ↔	

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentrationer Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Anbefaling vedr. samtidig administration af Stribild
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg én gang daglig) + Elvitegravir/Cobicistat/ Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (150 mg/150 mg/200 mg/245 mg én gang daglig)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007⁵: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 45% Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 37% Elvitegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Cobicistat: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 71% Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 36% C_{min}: ↑ 45%	Øget plasmakoncentration af tenofovir som følge af samtidig administration af Stribild og sofosbuvir/velpatasvir kan øge risikoen for bivirkninger relateret til tenofoviridisoproxil, herunder nyrerelaterede bivirkninger. Sikkerheden af tenofoviridisoproxil sammen med sofosbuvir/velpatasvir og en farmakokinetisk booster (f.eks. cobicistat) er ikke klarlagt. Kombinationen skal anvendes med forsigtighed og med hyppig monitorering af nyrefunktionen (se pkt. 4.4).

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentrationer Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Anbefaling vedr. samtidig administration af Stribild
Sofosbuvir/velpatasvir/ Voxilaprevir (400 mg/100 mg/ 100 mg+100 mg én gang daglig) ⁶ + Emtricitabin/tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg én gang daglig) ⁷	Samtidig administration af Stribild kan medføre øget tenofovir-eksponering. Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 39% C _{max} : ↑ 48% C _{min} : ↑ 47%	Øget plasmakoncentration af tenofovir som følge af samtidig administration af Stribild og sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir kan øge risikoen for bivirkninger relateret til tenofovirdisoproxil, herunder nyrerelaterede bivirkninger. Sikkerheden af tenofovirdisoproxil sammen med sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir og en farmakokinetisk booster (f.eks. cobicistat) er ikke klarlagt.
Sofosbuvir/Velpatasvir/ Voxilaprevir (400 mg/100 mg/ 100 mg+100 mg én gang daglig) ⁶ + Elvitegravir/Cobicistat (150 mg/150 mg én gang daglig) ⁸	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 27% C _{min} : N/A GS-331007 ⁵ : AUC: ↑ 43% C _{max} : ↔ C _{min} : N/A Velpatasvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 46% Voxilaprevir: AUC: ↑ 171% C _{max} : ↑ 92% C _{min} : ↑ 350% Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 32% Cobicistat: AUC: ↑ 50% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 250%	Kombinationen skal anvendes med forsigtighed og med hyppig monitorering af nyrefunktionen (se pkt. 4.4).

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentrationer Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Anbefaling vedr. samtidig administration af Stribild
Nukleosid-revers transkriptase-hæmmere (NRTI'er)		
Didanosin	Samtidig administration af tenofovirdisoproxil og didanosin resulterer i en 40-60 % stigning i systemisk eksponering for didanosin.	Samtidig administration af Stribild og didanosin anbefales ikke. Øget systemisk eksponering for didanosin kan øge risikoen for didanosinrelaterede bivirkninger. Der er rapporteret om sjældne tilfælde af pancreatitis og laktatacidose, og nogle af disse tilfælde var letale. Samtidig administration af tenofovirdisoproxil og didanosin ved en dosis på 400 mg dagligt er blevet sat i forbindelse med en signifikant reduktion af CD4-celletallet, muligvis på grund af en intracellulær interaktion, der forøger niveauet af phosphoryleret (dvs. aktivt) didanosin. En reduceret dosis på 250 mg didanosin administreret samtidig med tenofovirdisoproxil-behandling er blevet sat i forbindelse med rapporter om en høj forekomst af manglende virologisk virkning af flere testede kombinationer til behandling af hiv 1-infektion. I tilfælde af opstart af Stribild hos patienter, der tidligere har taget didanosin, eller seponering af Stribild og et skifte til et regime inklusive didanosin kan der imidlertid være en kort periode med målbare plasmaniveauer af didanosin og tenofovir.
Makrolidantibiotika		
Clarithromycin	Interaktion er ikke undersøgt med nogen af Stribilds komponenter. Koncentrationer af clarithromycin og/eller cobicistat kan ændres ved samtidig administration af Stribild.	Der kræves ingen dosisjustering af clarithromycin for patienter med normal og let nedsat nyrefunktion (ClCr 60-90 ml/min). Der anbefales klinisk overvågning for patienter med ClCr < 90 ml/min. For patienter med ClCr < 60 ml/min bør alternative antibakterielle midler overvejes.
Telithromycin	Interaktion er ikke undersøgt med nogen af Stribilds komponenter. Koncentrationer af telithromycin og/eller cobicistat kan ændres ved samtidig administration af Stribild.	Klinisk overvågning anbefales ved samtidig administration af Stribild.

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentrationer Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Anbefaling vedr. samtidig administration af Stribild
GLUKOKORTIKOIDER		
Kortikosteroider		
Kortikosteroider, der primært metaboliseres via CYP3A (bl.a. betamethason, budesonid, fluticason, mometason, prednison og triamcinolon).	Interaktion er ikke undersøgt med nogen af Stribilds komponenter. Plasmakoncentrationen af disse lægemidler kan øges ved samtidig administration af Stribild, hvilket medfører nedsat serumkortisol.	Samtidig brug af Stribild og kortikosteroider, der metaboliseres via CYP3A (f.eks. fluticasonpropionat eller andre inhalerede eller nasale kortikosteroider) kan øge risikoen for systemiske kortikosteroid-bivirkninger, herunder Cushings syndrom og binyrebarksuppression. Samtidig administration af CYP3A-metaboliserede kortikosteroider anbefales ikke, medmindre den potentielle fordel for patienten opvejer risikoen. Patienterne skal i givet fald overvåges for systemiske kortikosteroid-bivirkninger. Kortikosteroider, som er mindre afhængige af CYP3A-metabolisering, f.eks. nasal eller inhaleret beclomethason, bør overvejes, navnlig ved langvarig brug. Ved samtidig administration af kutant administrerede kortikosteroider, der er følsomme over for CYP3A-hæmning, henvises til kortikosteroidets ordineringsoplysninger angående tilstande eller anvendelser, der øger dets systemiske absorption.

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentrationer Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Anbefaling vedr. samtidig administration af Stribild
LÆGEMIDLER eller ORALE TILSKUD INDEHOLDENDE POLYVALENTE KATIONER (f.eks. Mg, Al, Ca, Fe, Zn)		
Magnesium/aluminium-indeholdende antacidum-suspension (20 ml enkeltdosis)/Elvitegravir (50 mg enkeltdosis)/Ritonavir (100 mg enkeltdosis)	Elvitegravir (antacidum- suspension efter ± 2 timer): AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Elvitegravir (samtidig administration): AUC: ↓ 45 % C_{min}: ↓ 41 % C_{max}: ↓ 47 % Elvitegravir plasmakoncentrationer er lavere med antacida på grund af lokal kompleksation i mave-tarm- kanalen og ikke på grund af ændringer i gastrisk pH.	Det anbefales at separere administrationen af Stribild og antacida, lægemidler eller orale tilskud indeholdende polyvalente kationer med mindst 4 timer. For information om andre syre reducerende stoffer (f.eks. H₂-receptorantagonister og protonpumpehæmmere), se Studier, der blev udført med andre lægemidler.
Calcium- eller jerntilskud (inklusive multivitaminer) Andre kationholdige antacida Kationholdige laksantia Sucralfat Bufferforstærkede lægemidler	Interaktion er ikke undersøgt med nogen af Stribilds komponenter. Plasmakoncentrationen af elvitegravir forventes at være lavere ved samtidig brug af antacida, lægemidler eller orale tilskud indeholdende polyvalente kationer på grund af lokal kompleksation i mave-tarm- kanalen og ikke på grund af ændringer i gastrisk pH.	
ORALE ANTIDIABETIKA		
Metformin	Interaktion er ikke undersøgt med nogen af Stribilds komponenter. Cobicistat hæmmer MATE1 reversibelt, og koncentrationer af metformin kan øges ved samtidig administration af Stribild.	Nøje overvågning af patienten og dosisjustering af metformin anbefales for patienter, som tager Stribild.

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentrationer Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Anbefaling vedr. samtidig administration af Stribild
NARKOTISKE ANALGETIKA		
Methadon/Elvitegravir/Cobicistat	Methadon: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Cobicistat: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Elvitegravir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Ingen dosisjustering af methadon er nødvendig.
Methadon/ Tenofoviridisoproxil	Methadon: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	
Buprenorfin/Naloxon/ Elvitegravir/Cobicistat	Buprenorfin: AUC: ↑ 35 % C _{min} : ↑ 66 % C _{max} : ↔ Naloxon: AUC: ↓ 28 % C _{max} : ↓ 28 % Cobicistat: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Elvitegravir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Ingen dosisjustering af buprenorfin/naloxon er nødvendig.

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentrationer Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Anbefaling vedr. samtidig administration af Stribild
ORALE ANTIKONCEPTIVA		
Drospirenon/Ethinylestradiol (3 mg/0,02 mg enkeltdosis)/Cobicistat (150 mg én gang daglig)	Interaktion er ikke undersøgt med Stribild. <i>Forventet</i> Drospirenon: AUC: ↑	Plasmakoncentrationer af drospirenon kan øges ved samtidig administration af produkter indeholdende cobicistat. Klinisk monitorering anbefales på grund af risikoen for hyperkaliæmi.
Norgestimat (0,180/0,215 mg én gang daglig)/Ethinylestradiol (0,025 mg én gang daglig)/ Elvitegravir (150 mg én gang daglig)/Cobicistat (150 mg én gang daglig) ⁴	Norgestimat: AUC: ↑ 126 % C _{min} : ↑ 167 % C _{max} : ↑ 108 % Ethinylestradiol: AUC: ↓ 25 % C _{min} : ↓ 44 % C _{max} : ↔ Elvitegravir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Der bør udvises forsigtighed, når Stribild og hormonale antikonceptiva administreres samtidigt. De hormonale antikonceptiva bør indeholde mindst 30 µg ethinylestradiol og indeholde drospirenon eller norgestimat som progestogenet, eller patienterne skal anvende en anden sikker kontraktionsmetode (se pkt. 4.4 og 4.6). De langvarige virkninger af betydeligt øget progestogen- eksponering er ukendte.
ANTIARYTMIKA		
Digoxin (0,5 mg enkeltdosis)/Cobicistat (150 mg flerdosis)	Digoxin: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 41 %	Det anbefales at overvåge digoxin- niveauerne, når digoxin kombineres med Stribild.
Disopyramid Flecainid Systemisk lidocain Mexiletin Propafenon	Interaktion er ikke undersøgt med nogen af Stribilds komponenter. Koncentrationer af disse anti- arytmika kan øges ved samtidig administration af cobicistat.	Der rådes til forsigtighed og klinisk overvågning ved samtidig administration af Stribild.
ANTIHYPERTENSIVA		
Metoprolol Timolol	Interaktion er ikke undersøgt med nogen af Stribilds komponenter. Koncentrationer af betablokkere kan øges ved samtidig administration af cobicistat.	Klinisk overvågning anbefales og en dosisreduktion kan være nødvendig ved samtidig administration af disse stoffer og Stribild.
Amlodipin Diltiazem Felodipin Nicardipin Nifedipin Verapamil	Interaktion er ikke undersøgt med nogen af Stribilds komponenter. Koncentrationer af calcium- kanalblokkere kan øges ved samtidig administration af cobicistat.	Klinisk overvågning af terapeutiske virkninger og bivirkninger anbefales ved samtidig administration af disse lægemidler og Stribild.

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentrationer Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Anbefaling vedr. samtidig administration af Stribild
ENDOTHELIN RECEPTORANTAGONISTER		
Bosentan	Interaktion er ikke undersøgt med nogen af Stribilds komponenter. Samtidig administration af Stribild kan føre til nedsat eksponering over for elvitegravir og/eller cobicistat og svigtende terapeutisk virkning samt udvikling af resistens.	Alternative endothelin receptorantagonister kan overvejes.
ANTIKOAGULANTIA		
Dabigatran	Interaktion er ikke undersøgt med nogen af Stribilds komponenter. Samtidig administration af Stribild kan føre til øgede plasmakoncentrationer af dabigatran med lignende virkninger som ved andre kraftige hæmmere af P-gp.	Samtidig administration af Stribild og dabigatran er kontraindiceret.
Apixaban Rivaroxaban Edoxaban	Interaktion er ikke undersøgt med nogen af Stribilds komponenter. Samtidig administration af Stribild kan føre til øgede plasmakoncentrationer af DOAK-præparatet, hvilket kan føre til en øget blødningsrisiko.	Samtidig administration af apixaban, rivaroxaban eller edoxaban og Stribild anbefales ikke.
Warfarin	Interaktion er ikke undersøgt med nogen af Stribilds komponenter. Koncentrationer af warfarin kan påvirkes ved samtidig administration af Stribild.	Det anbefales at overvåge den internationale normaliserede ratio (INR) ved samtidig administration af Stribild. INR bør stadig overvåges i løbet af de første uger efter behandlingen med Stribild stoppes.
TROMBOCYTHÆMMENDE MIDLER		
Clopidogrel	Interaktion er ikke undersøgt med nogen af Stribilds komponenter. Samtidig administration af clopidogrel og cobicistat forventes at reducere plasmakoncentrationen af clopidogrels aktive metabolit, hvilket kan reducere clopidogrels trombocythæmmende virkning.	Samtidig administration af clopidogrel og Stribild anbefales ikke.
Prasugrel	Interaktion er ikke undersøgt med nogen af Stribilds komponenter. Stribild forventes ikke at have klinisk relevant indvirkning på plasmakoncentrationen af prasugrels aktive metabolit.	Dosisjustering af prasugrel er ikke nødvendig.

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentrationer Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Anbefaling vedr. samtidig administration af Stribild
ANTI-KONVULSIVA		
Carbamazepin (200 mg to gange daglig)/Elvitegravir (150 mg én gang daglig)/Cobicistat (150 mg én gang daglig)	Samtidig administration af carbamazepin, en potent CYP3A-inducer, kan reducere plasmakoncentrationerne af cobicistat og elvitegravir signifikant, hvilket kan medføre manglende terapeutisk virkning og resistensudvikling. Carbamazepin: AUC: ↑ 43 % C_{min}: ↑ 51 % C_{max}: ↑ 40 % Elvitegravir: AUC: ↓ 69 % C_{min}: ↓ 97 % C_{max}: ↓ 45 % Cobicistat: AUC: ↓ 84 % C_{min}: ↓ 90 % C_{max}: ↓ 72 % Carbamazepin-10,11-epoxid: AUC: ↓ 35 % C_{min}: ↓ 41 % C_{max}: ↓ 27 %	Samtidig administration af Stribild og carbamazepin, phenobarbital eller phenytoin er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
INHALERET BETA-AGONIST		
Salmeterol	Interaktion er ikke undersøgt med nogen af Stribilds komponenter. Samtidig administration af Stribild kan føre til øgede plasmakoncentrationer af salmeterol, hvilket er forbundet med risikoen for alvorlige og/eller livstruende reaktioner.	Samtidig administration af salmeterol og Stribild anbefales ikke.
HMG CO-A-REDUKTASEHÆMMERE		
Rosuvastatin (10 mg enkeltdosis)/Elvitegravir (150 mg enkeltdosis)/Cobicistat (150 mg enkeltdosis)	Elvitegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Rosuvastatin: AUC: ↑ 38 % C_{min}: N/A C_{max}: ↑ 89 %	Koncentrationerne af rosuvastatin øges forbigående ved samtidig administration af elvitegravir og cobicistat. Dosismodifikationer er ikke nødvendige ved samtidig administration af rosuvastatin og Stribild.

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentrationer Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Anbefaling vedr. samtidig administration af Stribild
Atorvastatin (10 mg enkeltdosis)/ Elvitegravir (150 mg én gang daglig)/ Cobicistat (150 mg én gang daglig)/ Emtricitabin (200 mg én gang daglig)/ Tenofovirafenamid (10 mg én gang daglig)	Atorvastatin: AUC: ↑160 % C _{min} : NC C _{max} : ↑132 % Elvitegravir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Koncentrationerne af atorvastatin øges ved samtidig administration af elvitegravir og cobicistat. Start med den lavest mulige dosis atorvastatin under nøje monitorering ved samtidig administration af Stribild.
Pitavastatin	Interaktion er ikke undersøgt med nogen af Stribilds komponenter. Koncentrationer af pitavastatin kan øges ved administration af elvitegravir og cobicistat.	Der bør udvises forsigtighed ved samtidig administration af Stribild og pitavastatin.
Pravastatin Fluvastatin	Interaktion er ikke undersøgt med nogen af Stribilds komponenter. Koncentrationer af disse HMG Co-A-reduktasehæmmere forventes at øges forbigående ved administration af elvitegravir og cobicistat.	Dosismodifikationer er ikke nødvendige ved samtidig administration af Stribild.
Lovastatin Simvastatin	Interaktion er ikke undersøgt med nogen af Stribilds komponenter.	Samtidig administration af Stribild og lovastatin og simvastatin er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
PHOSPHODIESTERASE TYPE 5 (PDE-5)-HÆMMERE		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Interaktion er ikke undersøgt med nogen af Stribilds komponenter. PDE-5-hæmmere metaboliseres primært af CYP3A. Samtidig administration med Stribild kan føre til øgede plasmakoncentrationer af sildenafil og tadalafil, hvilket kan føre til bivirkninger associeret med PDE-5-hæmmeren.	Samtidig administration af Stribild og sildenafil til behandling af pulmonal arteriel hypertension er kontraindiceret. Der bør udvises forsigtighed, og en dosisreduktion bør overvejes ved samtidig administration af Stribild og tadalafil til behandling af pulmonal arteriel hypertension. Til behandling af erektionsproblemer anbefales det, at en enkeltdosis af sildenafil på ikke over 25 mg hver 48. time, vardenafil på ikke over 2,5 mg hver 72. time eller tadalafil på ikke over 10 mg hver 72. time administreres sammen med Stribild.
ANTIDEPRESSIVA		
Escitalopram Trazodon	Interaktion er ikke undersøgt med nogen af Stribilds komponenter. Koncentrationer af trazodon kan øges ved samtidig administration af cobicistat.	Der anbefales en forsigtig dosistitrering af det antidepressive lægemiddel og overvågning for det antidepressive respons.

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentrationer Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Anbefaling vedr. samtidig administration af Stribild
IMMUNOSUPPRESSIVA		
Ciclosporin Sirolimus Tacrolimus	Interaktion er ikke undersøgt med nogen af Stribilds komponenter. Koncentrationer af disse immunsupprimerende midler kan øges ved administration af cobicistat.	Der anbefales terapeutisk overvågning ved samtidig administration af Stribild.
SEDATIVA/HYPNOTIKA		
Buspiron Clorazepat Diazepam Estazolam Flurazepam Oralt administreret midazolam Triazolam Zolpidem	Interaktion er ikke undersøgt med nogen af Stribilds komponenter. Midazolam og triazolam metaboliseres primært af CYP3A. Samtidig administration af Stribild kan føre til øgede plasmakoncentrationer af disse lægemidler, hvilket er forbundet med risikoen for alvorlige og/eller livstruende reaktioner.	Samtidig administration af Stribild og oralt administreret midazolam og triazolam er kontraindiceret (se pkt. 4.3). Med andre sedativa/hypnotika kan en dosisreduktion være nødvendig, og det anbefales at overvåge koncentrationen.
MIDLER MOD PODAGRA		
Colchicin	Interaktion er ikke undersøgt med nogen af Stribilds komponenter. Samtidig administration af Stribild kan føre til øgede plasmakoncentrationer af dette lægemiddel.	Dosisreduktioner af colchicin kan være nødvendigt. Stribild bør ikke administreres sammen med colchicin til patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion.

N/A = ikke relevant

NC = ikke beregnet

DOAK = direkte oral antikoagulant

¹ Når data er tilgængelige fra lægemiddelinteraktionsstudier.

² Studierne blev udført med ritonavir-boostet elvitegravir.

³ Disse er lægemidler i samme klasse, hvor lignende interaktioner kunne forudsiges.

⁴ Studiet blev udført med Stribild.

⁵ Den primære cirkulerende sofosbuvirmetabolit.

⁶ Studiet blev udført med yderligere voxilaprevir 100 mg for at opnå de forventede voxilaprevir-eksponeringer hos HCV-inficerede patienter.

⁷ Studiet blev udført med emtricitabin/tenofovir disoproxil + darunavir (800 mg) + ritonavir (100 mg).

⁸ Studiet blev udført med elvitegravir/cobicistat/emtricitabin/tenofovirafenenamid i form af en fastdosis-kombinationstablet.

Studier, der blev udført med andre lægemidler

Baseret på lægemiddelinteraktionsstudier udført med Stribild-komponenterne, er der ikke blevet observeret og der forventes heller ikke nogen klinisk signifikante lægemiddelinteraktioner mellem Stribild-komponenterne og de følgende lægemidler: entecavir, famciclovir, famotidin, omeprazol, ribavirin og sertralin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/kontraception til mænd og kvinder

Anvendelsen af Stribild skal ledsages af anvendelse af effektiv kontraception (se pkt. 4.5).

Fertilitet

Der foreligger ingen humane data vedrørende virkningen af Stribild på fertilitet. Dyrestudier indikerer ingen skadelige virkninger af elvitegravir, cobicistat, emtricitabin eller tenofovirdisoproxil på fertiliteten.

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data (mindre end 300 gravide forsøgspersoner) fra anvendelse af Stribild til gravide kvinder. En stor mængde data fra gravide kvinder (mere end 1.000 graviditetsudfald) indikerer imidlertid ingen misdannelser eller føtal/neonatal toksicitet i forbindelse med emtricitabin og tenofovirdisoproxil.

Dyrestudier indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Det er påvist, at behandling med cobicistat og elvitegravir i andet og tredje trimester af graviditeten medfører lavere eksponering for elvitegravir (se pkt. 5.2). Cobicistatniveauer falder og giver måske ikke tilstrækkeligt boost. Den væsentlige nedsættelse i eksponering for elvitegravir kan medføre virologisk svigt og en øget risiko for overførsel af hiv-infektion fra mor til barn. Derfor bør behandling med Stribild ikke påbegyndes under graviditet, og kvinder, der bliver gravide under behandling med Stribild, skal skiftes til et andet regime (se pkt. 4.4).

Amning

Det er ukendt, om elvitegravir eller cobicistat udskilles i human mælk. Emtricitabin og tenofovir udskilles i human mælk. Det er blevet vist i dyrestudier, at elvitegravir, cobicistat og tenofovir udskilles i mælk. Der foreligger utilstrækkelige data for virkningen af elvitegravir, cobicistat, emtricitabin og tenofovirdisoproxil på det ammede barn. Stribild bør derfor ikke anvendes under amning.

For at undgå overførsel af hiv til spædbarnet anbefales det, at hiv-inficerede kvinder undlader at amme deres spædbørn.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Stribild påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienter bør dog informeres om, at svimmelhed, træthed og insomni er blevet indberettet under behandling med Stribild.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De hyppigst indberettede bivirkninger, som blev anset for at have en mulig eller sandsynlig forbindelse til Stribild i kliniske studier igennem 144 uger hos behandlingsnaive voksne patienter, var kvalme (16 %) og diarré (12 %).

De hyppigst indberettede bivirkninger forbundet med Stribild i kliniske studier igennem 48 uger hos virologisk supprimerede voksne patienter var kvalme (3 % til 5 %) og træthed (6 %).

Hos patienter, der behandles med tenofovirdisoproxil, er der rapporteret sjældne tilfælde af nyrefunktionsnedsættelse, nyresvigt og ikke almindeligt forekommende tilfælde af proksimal renal tubulopati (herunder Fanconis syndrom), som nogle gange kan medføre knogleabnormiteter (i sjældne tilfælde er det rapporteret som medvirkende årsag til frakturer). Nyrefunktionen bør monitoreres hos patienter, som får Stribild (se pkt. 4.4).

Seponering af behandlingen med Stribild hos hiv-inficerede patienter, der samtidig er inficeret med HBV, kan forekomme i forbindelse med svær, akut eksacerbation af hepatitis (se pkt. 4.4).

Resumé af bivirkninger i tabelform

Stribild bivirkninger fra fase 3-kliniske studierne GS-US-236-0102 og GS-US-236-0103 samt bivirkninger forbundet med behandling med emtricitabin og tenofovirdisoproxil fra kliniske studier og erfaring efter markedsføring ved anvendelse sammen med andre antiretrovirale midler er opført i tabel 2, herunder, efter systemorganklasse og højeste observerede hyppighed. Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter alvorlighed. De alvorligste bivirkninger er anført først. Hyppighed er defineret som meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$) eller sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$).

Tabel 2: Resumé af bivirkninger forbundet med Stribild baseret på erfaringer fra fase 3-studier GS-US-236-0102 og GS-US-236-0103 og bivirkninger forbundet med behandling med emtricitabin og tenofovirdisoproxil fra kliniske studier og erfaring efter markedsføring ved anvendelse sammen med andre antiretrovirale midler

Hyppighed	Bivirkning
<i>Blod og lymfesystem:</i>	
Almindelig:	neutropeni ¹
Ikke almindelig:	anæmi ^{1,2}
<i>Immunsystemet:</i>	
Almindelig:	allergiske reaktioner ¹
<i>Metabolisme og ernæring:</i>	
Meget almindelig:	hypophosphatæmi ^{1,3}
Almindelig:	hyperglykæmi ¹ , hypertriglyceridæmi ¹ , nedsat appetit
Ikke almindelig:	hypokaliæmi ^{1,3}
Sjælden:	laktatacidose ¹
<i>Psyriske forstyrrelser:</i>	
Almindelig:	søvnløshed, unormale drømme
Ikke almindelig:	selvmordstanker og selvmordsforsøg (hos patienter med en eksisterende anamnese med depression eller en psykisk sygdom), depression
<i>Nervesystemet:</i>	
Meget almindelig:	hovedpine, svimmelhed
<i>Mave-tarm-kanalen:</i>	
Meget almindelig:	diarré, opkastning, kvalme
Almindelig:	forhøjet amylase herunder forhøjet pancreasamylase ¹ , forhøjet serum-lipase ¹ , abdominalsmerter, dyspepsi, forstoppelse, abdominal udspiling ¹ , flatulens
Ikke almindelig:	pancreatitis ¹
<i>Lever og galdeveje:</i>	
Almindelig:	forhøjede aminotransferaser ¹ , hyperbilirubinæmi ¹
Sjælden:	steatosis hepatis ¹ , hepatitis ¹
<i>Hud og subkutane væv:</i>	
Meget almindelig:	udslæt
Almindelig:	vesikulobulløst udslæt ¹ , pustuløst udslæt ¹ , makulopapuløst udslæt ¹ , pruritus ¹ , urticaria ¹ , misfarvning af huden (øget pigmentering) ^{1,2}
Ikke almindelig:	angioødem ¹
<i>Knogler, led, muskler og bindevæv:</i>	
Meget almindelig:	forhøjet kreatinkinase ¹
Almindelig:	fald i knoglemineraltæthed
Ikke almindelig:	rhabdomyolyse ^{1,3} , muskelsvækkelse ^{1,3}
Sjælden:	osteomalaci (manifesterer sig som knoglesmerter og i sjældne tilfælde medvirkende årsag til frakturer) ^{1,3,5} , myopati ^{1,3}

Hyppighed	Bivirkning
<i>Nyrer og urinveje:</i>	
Almindelig:	forhøjet kreatinin i blodet ⁴
Ikke almindelig:	nyresvigt ⁴ , proksimal renal tubulopati, herunder erhvervet Fanconis syndrome ⁴ , proteinuri
Sjælden:	akut tubulær nekrose ¹ , nefritis (herunder akut interstitiel nefritis) ^{1,5} , nefrogen diabetes insipidus ¹
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:</i>	
Meget almindelig:	asteni ¹
Almindelig:	smerter ¹ , træthed

¹ Denne bivirkning blev ikke observeret i fase 3-kliniske studier for Stribild, men blev identificeret i kliniske studier eller fra erfaring efter markedsføring for emtricitabin eller tenofoviridisoproxil ved anvendelse sammen med andre antiretrovirale midler.

² Anæmi var almindelig og misfarvning af huden (øget pigmentering) meget almindelig, når emtricitabin blev administreret til pædiatriske patienter.

³ Denne bivirkning kan forekomme som resultat af proksimal renal tubulopati. Den anses ikke som årsagsmæssigt forbundet med tenofoviridisoproxil, hvis denne tilstand ikke er til stede.

⁴ Se pkt. 4.8. Beskrivelse af udvalgte bivirkninger for flere detaljer.

⁵ Denne bivirkning, som blev identificeret under sikkerhedsovervågningen efter markedsføring for emtricitabin eller tenofoviridisoproxil, blev ikke observeret i randomiserede, kontrollerede, kliniske studier af emtricitabin hos voksne, eller i kliniske studier af emtricitabin hos pædiatriske hiv-patienter, eller i randomiserede, kontrollerede kliniske studier eller i programmet for expanded access til tenofoviridisoproxil. Hyppigheden blev estimeret ud fra en statistisk beregning baseret på det totale antal patienter eksponeret for emtricitabin i randomiserede, kontrollerede kliniske studier (n = 1.563) eller tenofoviridisoproxil i randomiserede, kontrollerede, kliniske studier og i programmet for expanded access (n = 7.319).

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Nedsat nyrefunktion

Proksimal renal tubulopati gik generelt væk eller blev bedre efter seponering af tenofoviridisoproxil. Hos nogle patienter gik reduktionen i kreatininclearance imidlertid ikke helt væk, trods seponering af tenofoviridisoproxil. Patienter med risiko for nedsat nyrefunktion (såsom patienter med renale risikofaktorer ved *baseline* eller fremskreden hiv-sygdom eller patienter, der samtidig fik nefrotoksiske lægemidler) har en øget risiko for at opleve en ufuldstændig bedring af nyrefunktionen, trods seponering af tenofoviridisoproxil (se pkt. 4.4).

I de 144-ugers kliniske studier med Stribild seponerede 13 (1,9 %) af personerne i Stribild-gruppen (n = 701) og 8 (2,3 %) af personerne i gruppen med ATV/r+FTC/tenofoviridisoproxil (n = 355) studiemedicinen på grund af nyrebivirkninger. Af disse seponeringer forekom 7 i Stribild-gruppen og 1 i gruppen med ATV/r+FTC/tenofoviridisoproxil i løbet af de første 48 uger. De observerede typer af nyrebivirkning med Stribild var i overensstemmelse med tidligere erfaring for tenofoviridisoproxil. 4 (0,6 %) af de personer, der modtog Stribild, udviklede laboratoriefund i overensstemmelse med proksimal tubulopati, hvilket førte til seponering af Stribild i løbet af de første 48 uger. Ingen yderligere tilfælde med dysfunktion af de proksimale renale tubuli blev rapporteret fra uge 48 til uge 144. 2 af de 4 personer havde nedsat nyrefunktion (dvs. estimeret kreatininclearance på under 70 ml/min) ved *baseline*. Laboratorieparametrene hos disse 4 personer med bevis for proksimal tubulopati forbedredes uden kliniske konsekvenser ved seponering af Stribild, men normaliseredes ikke helt hos alle personer. 3 (0,8 %) af personerne, der fik ATV/r+FTC/tenofoviridisoproxil, udviklede laboratoriefund i overensstemmelse med dysfunktion af de proksimale renale tubuli, hvilket førte til seponering af ATV/r+FTC/tenofoviridisoproxil efter uge 96 (se pkt. 4.4).

Cobicistat-komponenten af Stribild har vist sig at reducere den estimerede kreatininclearance på grund af hæmning af den tubulære sekretion af kreatinin, uden at den renale glomerulære funktion påvirkes. I studierne GS-US-236-0102 og GS-US-236-0103 forekom reduktionerne i estimeret kreatininclearance tidligt i behandlingsforløbet med Stribild, hvorefter de stabiliseredes. Den gennemsnitlige ændring i estimeret glomerulær filtrationshastighed (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*) via Cockcroft-Gault-metoden efter 144 ugers behandling var $-14,0 \pm 16,6$ ml/min for Stribild, $-1,9 \pm 17,9$ ml/min for EFV/FTC/tenofoviridisoproxil og $-9,8 \pm 19,4$ ml/min for ATV/r+FTC/tenofoviridisoproxil.

Laktatacidose

Der er rapporteret tilfælde af laktatacidose med tenofovirdisoproxil alene eller i kombination med andre antiretrovirale midler. Patienter med prædisponerende faktorer, såsom patienter med dekompenaseret leversygdom, eller patienter, der får samtidige lægemidler, der vides at inducere laktatacidose, har en større risiko for at få svær laktatacidose under behandling med tenofovirdisoproxil, herunder med letal udgang.

Metaboliske parametre

Kropsvægt og niveauerne af lipid og glucose i blodet kan stige under antiretroviral behandling (se pkt. 4.4).

Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af CART opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske infektioner.

Autoimmunsygdomme (som Graves sygdom og autoimmun hepatitis) er også rapporteret. Den rapporterede tidsperiode før sådanne opstår, er imidlertid variabel, og kan opstå mange måneder efter påbegyndelse af behandlingen (se pkt. 4.4).

Osteonekrose

Tilfælde af osteonekrose er rapporteret, specielt hos patienter med generelt anerkendte risikofaktorer, fremskreden hiv-sygdom eller langvarig CART. Hyppigheden er ukendt (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Studier med Stribild

Sikkerheden af Stribild blev evalueret hos 50 hiv 1-inficerede, behandlingsnaive pædiatriske patienter i alderen 12 til < 18 år igennem 48 uger i et klinisk studie med åben behandling (GS-US-236-0112, se pkt. 5.1). I dette studie var sikkerhedsprofilen af Stribild den samme som hos voksne (se pkt. 4.8, *Resumé af bivirkninger i tabelform*). Blandt de 50 pædiatriske patienter, der fik Stribild, steg gennemsnitligt BMD fra *baseline* til uge 48 med +0,68 % for columna lumbalis og med +0,77 % for hele kroppen minus hovedet. De gennemsnitlige ændringer i BMD Z-scorer (justeret for højde og alder) ved uge 48 i forhold til *baseline* var -0,09 for columna lumbalis og -0,12 for hele kroppen minus hovedet.

Studier med emtricitabin

Vurderingen af bivirkninger relateret til emtricitabin er baseret på erfaringen fra tre pædiatriske studier (n = 169), hvor behandlingsnaive (n = 123) og behandlingserfarne (n = 46) hiv-inficerede pædiatriske patienter i alderen 4 måneder til 18 år blev behandlet med emtricitabin i kombination med andre antiretrovirale midler. Udover de bivirkninger, der er indberettet hos voksne, forekom anæmi (9,5 %) og misfarvning af huden (31,8 %) hyppigere i kliniske studier hos pædiatriske patienter end hos voksne (se pkt. 4.8, *Resumé af bivirkninger i tabelform*).

Studier med tenofovirdisoproxil

Vurderingen af bivirkninger relateret til tenofovirdisoproxil er baseret på to randomiserede studier (studie GS-US-104-0321 og GS-US-104-0352) med 184 hiv 1-inficerede pædiatriske patienter (i alderen 2 til < 18 år), der fik behandling med tenofovirdisoproxil (n = 93) eller placebo/aktiv komparator (n = 91) i kombination med andre antiretrovirale midler i 48 uger (se pkt. 5.1). De bivirkninger, der blev set hos de pædiatriske patienter, som fik behandling med tenofovirdisoproxil, var overensstemmende med de bivirkninger, der blev set i kliniske studier med tenofovirdisoproxil hos voksne (se pkt. 4.8, *Resumé af bivirkninger i tabelform* og 5.1).

Der er rapporteret om reduktioner i BMD hos pædiatriske patienter. Hos hiv 1-inficerede unge (i alderen 12 til < 18 år) blev der set lavere BMD Z-scorer hos de forsøgsparticipanter, der fik tenofovirdisoproxil, end hos de forsøgsparticipanter, der fik placebo. Hos hiv 1-inficerede børn (i alderen 2 til 15 år) blev der set lavere BMD Z-scorer hos de forsøgsparticipanter, der skiftede til tenofovirdisoproxil, end hos de forsøgsparticipanter, der fortsatte med deres stavudin- eller zidovudinholdige regime (se pkt. 4.4 og 5.1).

I studie GS-US-104-0352 blev 89 pædiatriske patienter med en gennemsnitsalder på 7 år (interval 2 til 15 år) eksponeret for tenofovirdisoproxil i gennemsnitligt 331 uger. Otte af de 89 patienter (9,0 %) fik seponeret studiemedicinen på grund af nyrebivirkninger. Fem forsøgsdeltagere (5,6 %) havde laboratoriefund, der var klinisk overensstemmende med proksimal renal tubulopati, og 4 af disse seponerede behandlingen med tenofovirdisoproxil. Syv patienter havde estimerede glomerulære filtrationshastighedsværdier mellem 70 og 90 ml/min./1,73 m². Blandt disse oplevede tre patienter en klinisk betydelig reduktion i estimeret GFR under behandlingen, som blev bedre efter seponering af tenofovirdisoproxil.

Der foreligger utilstrækkelige sikkerhedsdata for børn under 12 år. Stribild bør ikke anvendes til denne population (se pkt. 4.2).

Andre særlige populationer

Patienter med nedsat nyrefunktion

Da tenofovirdisoproxil kan forårsage nyretoksicitet, anbefales tæt monitorering af nyrefunktionen hos alle voksne med nedsat nyrefunktion, som behandles med Stribild (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.2). Stribild bør ikke anvendes til pædiatriske patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2 og 4.4).

Hepatitis-eksacerbationer efter seponering af behandling

Hos hiv-inficerede patienter, som samtidigt er inficeret med HBV, er der set klinisk og paraklinisk evidens for hepatitis efter seponering af behandlingen (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V**.

4.9 Overdosering

Ved overdosering, skal patienten monitoreres for tegn på toksicitet (se pkt. 4.8), og der skal gives støttende standardbehandling efter behov.

Der er ingen specifik antidot for overdosering med Stribild. Da elvitegravir og cobicistat i høj grad er bundet til plasmaproteiner, er det usandsynligt, at elvitegravir og cobicistat i signifikant grad vil fjernes ved hæmodialyse eller peritonealdialyse. Op til 30 % af emtricitabindosen og cirka 10 % af tenofovirdosen kan fjernes ved hæmodialyse. Det vides ikke, om emtricitabin eller tenofovir kan fjernes ved peritonealdialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antivirale midler til systemisk brug; antivirale midler til behandling af hiv-infektioner, kombinationer. ATC-kode: J05AR09

Virkningsmekanisme og farmakodynamisk virkning

Elvitegravir er en hiv 1-integrase strand transfer-hæmmer (INSTI). Integrase er et hiv 1-kodet enzym, der er nødvendigt for viral replikation. Hæmning af integrase forhindrer integration af hiv 1-dna i det humane dna, og blokerer dannelsen af hiv 1-provirus og propagation af den virale infektion.

Cobicistat er en selektiv, mekanismebaseret hæmmer af cytokromer P450 fra CYP3A-undergruppen. Hæmning af CYP3A-medieret metabolisme af cobicistat øger den systemiske eksponering over for

CYP3A-substrater, såsom elvitegravir, hvor biotilgængeligheden er begrænset og halveringstiden er forkortet af den CYP3A-afhængige metabolisme.

Emtricitabin er en nukleosidanalog af cytidin. Tenofovirdisoproxil omdannes *in vivo* til tenofovir, som er en nukleosidmonophosphat-(nukleotid)-analog af adenosinmonophosphat. Både emtricitabin og tenofovir har aktivitet, som er specifik mod human immundefekt virus (hiv 1 og hiv 2) og hepatitis B-virus.

Emtricitabin og tenofovir phosphoryleres af celleenzymen til at danne henholdsvis emtricitabintriphosphat og tenofovirdiphosphat. Studier *in vitro* har vist, at både emtricitabin og tenofovir kan phosphoryleres fuldstændigt, når de kombineres i celler. Emtricitabintriphosphat og tenofovirdiphosphat hæmmer kompetitivt hiv 1-revers transkriptase, hvilket resulterer i dna-kædeblokering.

Både emtricitabintriphosphat og tenofovirdiphosphat er svage hæmmere af pattedyrs dna-polymeraser, og der var intet tegn på toksicitet over for mitokondrier *in vitro* eller *in vivo*.

Antiviral aktivitet *in vitro*

Kombinationerne med to aktive stoffer og trippelkombinationen af elvitegravir, emtricitabin og tenofovir viste synergistisk aktivitet i cellekultur. Antiviral synergi blev opretholdt for elvitegravir, emtricitabin og tenofovir, når det blev testet mens cobicistat var til stede. Ingen antagonisme blev observeret for nogle af disse kombinationer.

Den antivirale aktivitet af elvitegravir mod isolater af hiv 1 fra laboratoriet og klinikken blev vurderet i lymfoblastoide celler, monocyt-/makrofag-celler og perifere lymfocytter i blodet. De 50 % effektive koncentrationer (EC₅₀) var i intervallet fra 0,02 til 1,7 nM. Elvitegravir viste antiviral aktivitet i cellekultur mod hiv 1-kladerne A, B, C, D, E, F, G og O (EC₅₀-værdier var i intervallet fra 0,1 til 1,3 nM) og aktivitet mod hiv 2 (EC₅₀ af 0,53 nM).

Cobicistat har ingen målelig anti-hiv-aktivitet, og antagoniserer og øger ikke de antivirale virkninger af elvitegravir, emtricitabin og tenofovir.

Den antivirale aktivitet af emtricitabin mod isolater af hiv 1 fra laboratoriet og klinikken blev vurderet i lymfoblastoide cellelinjer, MAGI-CCR5-cellelinjen og perifere mononukleære blodceller. EC₅₀-værdierne for emtricitabin var i intervallet fra 0,0013 til 0,64 µM. Emtricitabin viste antiviral aktivitet i cellekultur mod hiv 1-kladerne A, B, C, D, E, F og G (EC₅₀-værdier var i intervallet fra 0,007 til 0,075 µM) og viste stammespecifik aktivitet mod hiv 2 (EC₅₀-værdier var i intervallet fra 0,007 til 1,5 µM).

Den antivirale aktivitet af tenofovir mod isolater af hiv 1 fra laboratoriet og klinikken blev vurderet i lymfoblastoide cellelinjer, primære monocyt-/makrofage celler og perifere lymfocytter i blodet. EC₅₀-værdierne for tenofovir var i intervallet fra 0,04 til 8,5 µM. Tenofovir viste antiviral aktivitet i cellekultur mod hiv 1-kladerne A, B, C, D, E, F, G og O (EC₅₀-værdier var i intervallet fra 0,5 til 2,2 µM) og viste stammespecifik aktivitet mod hiv 2 (EC₅₀-værdier var i intervallet fra 1,6 til 5,5 µM).

Resistens

I cellekultur

Der er observeret resistens over for emtricitabin eller tenofovir *in vitro* og i hiv 1 fra nogle patienter på grund af udvikling af M184V- eller M184I-substitution, der medfører emtricitabin-resistens i revers transkriptase eller K65R-substitution, der medfører tenofovir-resistens i revers transkriptase. Desuden er en K70E-substitution i hiv 1-revers transkriptase blevet selekteret klinisk af tenofovirdisoproxil og resulterer i en lav grad af nedsat følsomhed for abacavir, emtricitabin, tenofovir og lamivudin.

Emtricitabin-resistente virus med M184V/I-substitution var krydsresistente over for lamivudin, men havde bevaret følsomhed for didanosin, stavudin, tenofovir og zidovudin. K65R-substitutionen kan

desuden udsøges ved hjælp af abacavir, stavudin eller didanosin og forårsager nedsat følsomhed for disse stoffer samt lamivudin, emtricitabin og tenofovir. Tenofovirdisoproxil bør undgås i tilfælde af K65R-substitution i hiv 1-patienter.

Hos patienter udviste hiv 1, der udtrykte 3 eller flere thymidin-analog-forbundne mutationer (TAMs), som omfattede enten M41L- eller L210W-revers transkriptasemutation, reduceret følsomhed over for tenofovirdisoproxil.

Hiv 1-isolater med nedsat følsomhed for elvitegravir kan selekteres i cellekultur. Nedsat følsomhed for elvitegravir var hyppigst forbundet med integrasesubstitutionerne T66I, E92Q og Q148R. Yderligere integrasesubstitutioner, som blev observeret ved cellekultur selektion, omfattede H51Y, F121Y, S147G, S153Y, E157Q og R263K. Hiv 1 med raltegravir-udvalgte substitutioner T66A/K, Q148H/K og N155H viste krydsresistens over for elvitegravir. Primære mutationer for raltegravir/elvitegravir påvirker ikke *in vitro* følsomheden for dolutegravir som enkeltvis mutationer, og hvis sekundære mutationer (undtagen Q148) også er til stede, medfører det heller ikke relevante foldændringer i eksperimenter med stedspecifikke mutanter.

Resistens over for cobicistat kan ikke påvises i hiv 1 *in vitro* som følge af den manglende antivirale aktivitet.

Betydelig krydsresistens blev observeret mellem de fleste elvitegravir-resistente hiv 1-isolater og raltegravir, samt mellem emtricitabinresistente isolater og lamivudin. Blandt patienter med svigt af Stribild behandling, og nyopståede hiv 1 Stribild-resistenssubstitutioner, havde vira med bevaret følsomhed for alle proteasehæmmere, NNRTI'er og de fleste andre NRTI'er.

Hos behandlingsnaive patienter

I en samlet analyse af antiretroviral-naive patienter, der fik Stribild i fase 3-studie GS-US-236-0102 og GS-US-236-0103 til og med uge 144, blev der foretaget genotypebestemmelse af plasma-hiv 1-isolater fra alle patienter med bekræftet virologisk svigt, eller som havde hiv 1-rna > 400 kopier/ml på tidspunktet for virologisk svigt, ved uge 48, ved uge 96, ved uge 144 eller på tidspunktet for tidlig seponering af studiemedicinen. Ved uge 144 blev udvikling af en eller flere primære elvitegravir-, emtricitabin- eller tenofovir-resistensassocierede substitutioner observeret hos 18 ud af de 42 patienter med evaluerbare genotypedata fra parrede isolater ved *baseline* og efter behandlingssvigt med Stribild (2,6 %, 18/701 patienter). 13 af de 18 patienter med viral resistensudvikling udviklede resistens i perioden til og med behandlingsuge 48, 3 udviklede resistens mellem behandlingsuge 48 og 96, og 2 mellem behandlingsuge 96 og 144. De substitutioner, der opstod, var M184V/I (n = 17) og K65R (n = 5) i revers transkriptase og E92Q (n = 9), N155H (n = 5), Q148R (n = 3), T66I (n = 2) og T97A (n = 1) i integrase. Andre substitutioner i integrase, der opstod i tillæg til primær INSTI-resistenssubstitution i enkelte tilfælde, var H51Y, L68V, G140C, S153A, E157Q og G163R. De fleste patienter, der udviklede resistenssubstitutioner mod elvitegravir, udviklede resistenssubstitutioner over for både emtricitabin og elvitegravir. I fænotypeanalyser af isolater fra patienter i resistensanalyse-populationen havde 13 patienter (31 %) hiv 1-isolater med reduceret følsomhed for elvitegravir, 17 patienter (40 %) havde reduceret følsomhed for emtricitabin, og 2 patienter (5 %) havde reduceret følsomhed for tenofovir.

I studie GS-US-236-0103 havde 27 patienter, der blev behandlet med Stribild, hiv 1 med NNRTI-associeret K103N-substitution i revers transkriptase ved *baseline*, og de havde virologisk succes (82 % ved uge 144) svarende til den samlede population (78 %) og ingen nyopstået resistens over for elvitegravir, emtricitabin eller tenofovir i deres hiv 1.

Hos virologisk suppresserede patienter

Ingen nyopstået resistens over for Stribild blev identificeret i kliniske studier hos virologisk suppresserede patienter, som skiftede fra et behandlingsregime, der indeholdt en ritonavir-boostet proteasehæmmer (PI+RTV) (studie GS-US-236-0115), en NNRTI (studie GS-US-236-0121) eller raltegravir (RAL) (studie GS-US-236-0123).

I disse studier havde tyve patienter, der skiftede til Stribild, den NNRTI-associerede K103N-substitution i deres historiske genotype, før de startede den initiale antiretrovirale behandling. 18 ud af disse 20 patienter opretholdt virologisk suppression til og med 48 uger. På grund af protokolovertredelser afbrød to patienter med historiske K103N-substitutioner studiet tidligt med hiv 1-rna < 50 kopier/ml.

Klinisk erfaring

Virkningen af Stribild hos hiv 1-inficerede behandlingsnaive voksne patienter er baseret på analyser fra 144 ugers data fra 2 randomiserede, dobbeltblinde, aktivt kontrollerede, fase 3-studier, GS-US-236-0102 og GS-US-236-0103 (n = 1.408). Virkningen af Stribild hos hiv 1-inficerede virologisk supprimerede voksne patienter er baseret på analyser af 48-ugers data fra to randomiserede, open-label studier (studierne GS-US-236-0115 og GS-US-236-0121), og et open-label studie med en enkelt gruppe (studie GS-US-236-0123) (n = 910, 628 fik Stribild).

Behandlingsnaive hiv 1-inficerede voksne patienter

I studie GS-US-236-0102, modtog hiv 1-inficerede antiretroviral-naive voksne patienter behandling med Stribild én gang daglig eller fastdosiskombination af EFV/FTC/tenofovir-disoproxil én gang daglig. I studie GS-US-236-0103 fik hiv 1-inficerede antiretroviral-naive voksne patienter behandling med Stribild én gang daglig eller ritonavir-boosted atazanavir (ATV/r) plus fastdosiskombination af emtricitabin(FTC)/tenofovir-disoproxil. I begge studier blev den virologiske responsrate evalueret i begge behandlingsarme ved uge 48. Virologisk respons blev defineret som udetekterbart *viral load* (< 50 hiv 1-rna kopier/ml, snapshot-analyse).

Baselinekarakteristika og behandlingsresultater for GS-US-236-0102 og GS-US-236-0103 er anført i hhv. tabel 3 og 4.

Tabel 3: Demografiske og baselinekarakteristika for antiretroviral-naive, hiv 1-inficerede voksne personer i studie GS-US-236-0102 og GS-US-236-0103

	Studie GS-US-236-0102		Studie GS-US-236-0103	
	Stribild n = 348	EFV/FTC/ tenofovir-disoproxil n = 352	Stribild n = 353	ATV/r + FTC/ tenofovir-disoproxil n = 355
Demografikarakteristika				
Gennemsnitsalder, år (interval)	38,0 (18-67)		38,0 (19-72)	
Køn				
Mand	89 %		90 %	
Kvinde	11 %		10 %	
Etnisk oprindelse				
Hvid	63 %		74 %	
Sort/afroamerikaner	28 %		17 %	
Asiatisk	2 %		5 %	
Andet	7 %		4 %	
Sygdomskarakteristika ved <i>baseline</i> ^a				
Gennemsnitlig plasma hiv 1-rna ved <i>baseline</i> (interval) log ₁₀ kopier/ml	4,8 (2,6-6,5)		4,8 (1,7-6,6)	
Procentdel af personer med <i>viral load</i> > 100.000 kopier/ml	33		40	
Gennemsnitlig CD4+ celletal ved <i>baseline</i> (interval), x 10 ⁶ celler/l	386 (3-1.348)		370 (5-1.132)	
Procentdel af personer med CD4+ celletal < 200 celler/mm ³	13		13	

a Patienter blev stratificeret ved baseline hiv 1-rna i begge studier.

Tabel 4: Virologisk resultat af randomiseret behandling i studie GS-US-236-0102 og GS-US-236-0103 ved uge 48 (snapshot-analyse)^a og uge 144^b

	Uge 48				Uge 144			
	Studie GS-US-236-0102		Studie GS-US-236-0103		Studie GS-US-236-0102		Studie GS-US-236-0103	
	Stribild n = 348	EFV/ FTC/ tenofovir- disoproxil n = 352	Stribild n = 353	ATV/r + FTC/ tenofovir- disoproxil n = 355	Stribild n = 348	EFV/ FTC/ tenofovir- disoproxil n = 352	Stribild n = 353	ATV/r + FTC/ tenofovir- disoproxil n = 355
Virologisk succes Hiv 1-rna < 50 kopier/ml	88 %	84 %	90 %	87 %	80 %	75 %	78 %	75 %
Behandlingsforskel	3,6 % (95 % CI = -1,6 %; 8,8 %)		3,0 % (95 % CI = -1,9 %; 7,8 %)		4,9 % (95 % CI = -1,3 %; 11,1 %)		3,1 % (95 % CI = -3,2 %; 9,4 %)	
Virologisk svigt^c	7 %	7 %	5 %	5 %	7 %	10 %	8 %	7 %
Ingen virologiske data ved uge 48- eller uge 144-vinduet								
Seponerede studiemedicin som følge af AE (<i>adverse event</i>) eller død ^d	3 %	5 %	3 %	5 %	6 %	8 %	6 %	8 %
Seponerede studiemedicin som følge af andre årsager, og sidste tilgængelige hiv 1-rna < 50 kopier/ml ^e	2 %	3 %	2 %	3 %	5 %	7 %	8 %	9 %
Manglende data i tidsvinduet, men får studiemedicin	0 %	0 %	0 %	0 %	1 %	0 %	1 %	1 %

a Uge 48-vindue er fra dag 309 til 378 (inklusive).

b Uge 144-vindue er fra dag 967 til 1.050 (inklusive).

c Omfatter personer, som havde ≥ 50 kopier/ml i uge 48- eller uge 144-vinduet, personer, som afbrød behandlingen tidligt som følge af manglende eller svigtende virkning, personer, som afbrød behandlingen af andre årsager end en *adverse event*, død eller svigtende virkning, og som på tidspunktet for seponering havde en *viral load* på ≥ 50 kopier/ml.

d Omfatter patienter, som afbrød behandlingen som følge af en *adverse event* eller død på et tidspunkt fra dag 1 og i løbet af tidsvinduet, hvis dette ikke resulterede i virologiske data om behandlingen i løbet af det specificerede tidsvindue.

e Omfatter personer, som afbrød behandlingen af andre årsager end en *adverse event*, død eller manglende eller svigtende virkning, f.eks. tilbagetrækning af samtykke, tabt for opfølgning osv.

Stribild opfyldte kriterierne for non-inferioritet ved at opnå hiv 1-rna < 50 kopier/ml, sammenlignet med efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil, og sammenlignet med atazanavir/ritonavir + emtricitabin/tenofoviridisoproxil.

I studie GS-US-236-0102 var den gennemsnitlige stigning i CD4⁺ celletal fra *baseline* ved uge 48 239 celler/mm³ hos patienter behandlet med Stribild, og 206 celler/mm³ hos patienter behandlet med EFV/FTC/tenofoviridisoproxil. Ved uge 144 var den gennemsnitlige stigning i CD4⁺ celletal fra *baseline* 321 celler/mm³ hos patienter behandlet med Stribild, og 300 celler/mm³ hos patienter behandlet med EFV/FTC/tenofoviridisoproxil. I studie GS-US-236-0103 var den gennemsnitlige stigning fra *baseline* i CD4⁺ celletal ved uge 48 207 celler/mm³ hos patienter behandlet med Stribild, og 211 celler/mm³ hos patienter behandlet med ATV/r + FTC/tenofoviridisoproxil. Ved uge 144 var den gennemsnitlige stigning fra *baseline* i CD4⁺ celletal 280 celler/mm³ hos patienter behandlet med Stribild, og 293 celler/mm³ hos patienter behandlet med ATV/r + FTC/tenofoviridisoproxil.

Virologisk supprimerede hiv 1-inficerede patienter

I studie GS-US-236-0115 og studie GS-US-236-0121 skulle patienterne være i gang med enten deres første eller andet antiretrovirale behandlingsregime uden tidligere virologisk svigt, de måtte ikke tidligere have oplevet resistens mod de antiretrovirale indholdsstoffer i Stribild, og de skulle være supprimerede med PI+RTV eller en NNRTI i kombination med FTC/tenofovirdisoproxil (hiv 1-rna < 50 kopier/ml) i mindst seks måneder før screening. Patienterne blev randomiseret i forholdet 2:1 til enten skift til Stribild eller til at forblive i deres *baseline* antiretrovirale behandlingsregime (SBR) i 48 uger. I studie GS-US-236-0115 var de virologiske succesrater: Stribild 93,8 % (272 ud af 290 patients), SBR 87,1 % (121 ud af 139 patienter). Ved uge 48 var den gennemsnitlige stigning i CD4+ celletal fra *baseline* 40 celler/mm³ hos Stribild-behandlede patienter og 32 celler/mm³ hos PI+RTV+FTC/tenofovirdisoproxil-behandlede patienter. I studie GS-US-236-0121 var de virologiske succesrater: Stribild 93,4 % (271 ud af 290 patienter), SBR 88,1 % (126 ud af 143 patienter). Ved uge 48 var den gennemsnitlige stigning i CD4+ celletal fra *baseline* 56 celler/mm³ hos Stribild-behandlede patienter og 58 celler/mm³ hos NNRTI+FTC/TDF/tenofovirdisoproxil-behandlede patienter.

I studie GS-US-236-0123 måtte patienterne kun tidligere have fået RAL i kombination med FTC/tenofovirdisoproxil som deres første antiretrovirale behandlingsregime i mindst seks måneder. Patienterne skulle være stabilt supprimerede i mindst seks måneder, før de indgik i studiet, de måtte ikke have nogen aktuel eller tidligere resistens over for de antiretrovirale indholdsstoffer Stribild, og de skulle have hiv 1-rna < 50 kopier/ml ved screening. Alle 48 patienter, som fik mindst én dosis Stribild, var fortsat supprimerede (hiv 1-rna < 50 kopier/ml) til og med uge 48. Ved uge 48 var den gennemsnitlige stigning i CD4+ celletal fra *baseline* 23 celler/mm³.

Pædiatrisk population

Studier med Stribild

Virksomheden og sikkerheden af Stribild hos hiv 1-inficerede behandlingsnaive pædiatriske patienter i alderen 12 til under 18 år er baseret på analyserne af data fra uge 48 enkeltgruppestudiet GS-US-236-0112 (n = 50) med åben behandling. Gennemsnitsalderen var 15 år (interval 12-17), 70 % var drenge, 68 % sorte, 28 % asiater. Ved *baseline* var gennemsnitlig hiv 1-rna i plasma 4,60 log₁₀ kopier/ml, gennemsnitligt CD4+ celletal var 399 celler/mm³ (interval 133-734) og gennemsnitlig CD4+% var 20,9 % (interval 4,5 %-41,1 %). Tyve procent havde hiv 1-rna i plasma > 100.000 kopier/ml ved *baseline*.

Ved uge 48 havde 44 ud af 50 (88 %) pædiatriske patienter behandlet med Stribild opnået hiv 1 rna < 50 kopier/ml, og 4 havde opnået hiv 1 rna ≥ 50 kopier/ml; 1 patient havde fået seponeret studielægemidlet, og 1 patient havde ingen virologiske data ved uge 48. Det gennemsnitlige fald i hiv 1-rna var -3,16 log₁₀ kopier/ml, og den gennemsnitlige stigning i CD4+ celletal var 229 celler/mm³. Der blev ikke fundet ny resistens over for Stribild til og med uge 48.

Studier med emtricitabin

Hos spædbørn og børn over 4 måneder opnåede eller opretholdt størstedelen af de patienter, der fik emtricitabin, fuldstændig suppression af hiv 1 rna igennem 48 uger (89 % opnåede ≤ 400 kopier/ml, og 77 % opnåede ≤ 50 kopier/ml).

Studier med tenofovirdisoproxil

I studie GS-US-104-0321 fik 87 hiv 1-inficerede behandlingserfarne patienter i alderen 12 til < 18 år behandling med tenofovirdisoproxil (n = 45) eller placebo (n = 42) i kombination med et optimeret baggrundsregime (OBR) i 48 uger. Som følge af studiets begrænsninger blev der ikke påvist nogen fordel ved tenofovirdisoproxil i forhold til placebo på baggrund af hiv 1 rna-niveauer i plasma ved uge 24.

Hos de patienter, der fik behandling med tenofovirdisoproxil eller placebo, var den gennemsnitlige BMD Z-score for columna lumbalis hhv. -1,004 og -0,809, og den gennemsnitlige BMD Z-score for hele kroppen var hhv. -0,866 og -0,584 ved *baseline*. De gennemsnitlige forandringer ved uge 48 (afslutningen af den dobbeltblindede fase) var hhv. -0,215 og -0,165 i BMD Z-score for columna

spinalis og -0,254 og -0,179 i BMD Z-score for hele kroppen i hhv. tenofovirdisoproxil- og placebogruppen. Den gennemsnitlige BMD-forøgelsesrate var mindre i tenofovirdisoproxilgruppen end i placebogruppen. Ved uge 48 havde seks unge i tenofovirdisoproxilgruppen og én ung i placebogruppen signifikant BMD-tab i columna lumbalis (defineret som > 4 % tab). Blandt 28 patienter, der fik 96 ugers behandling med tenofovirdisoproxil, faldt BMD Z-scoren med -0,341 for columna lumbalis og med -0,458 for hele kroppen.

I studie GS-US-104-0352 blev 97 behandlingserfarne patienter i alderen 2 til < 12 år, der havde stabil virologisk suppression med stavudin- eller zidovudinholdige regimer, randomiseret til enten at erstatte stavudin eller zidovudin med tenofovirdisoproxil (n = 48) eller til at fortsætte med deres oprindelige regime (n = 49) i 48 uger. Ved uge 48 havde 83 % af patienterne i den gruppe, der blev behandlet med tenofovirdisoproxil, og 92 % af patienterne i den gruppe, der blev behandlet med stavudin eller zidovudin, hiv 1-rna-koncentrationer < 400 kopier/ml. Forskellen i andelen af patienter, der havde < 400 kopier/ml ved uge 48, skyldtes primært, at der var et højere antal af seponeringer i tenofovirdisoproxilgruppen. Når manglende data blev ekskluderet havde 91 % af patienterne i den gruppe, der blev behandlet med tenofovirdisoproxil, og 94 % af patienterne i den gruppe, der fik behandling med stavudin eller zidovudin, hiv 1-RNA-koncentrationer < 400 kopier/ml ved uge 48.

Der er rapporteret om reduktioner i BMD hos pædiatriske patienter. Hos patienter, der fik behandling med tenofovirdisoproxil eller med stavudin eller zidovudin, var BMD Z-scoren for columna lumbalis hhv. -1,034 og -0,498, og den gennemsnitlige BMD Z-score for hele kroppen var hhv. -0,471 og -0,386 ved *baseline*. De gennemsnitlige forandringer ved uge 48 (afslutningen af den randomiserede fase) i gruppen, der fik tenofovirdisoproxil, og i gruppen, der fik enten stavudin eller zidovudin, var hhv. 0,032 og 0,087 i BMD Z-scoren for columna lumbalis og -0,184 og -0,027 i BMD Z-scoren for hele kroppen. Den gennemsnitlige knogleøgningsrate i columna spinalis ved uge 48 var ensartet de to behandlingsgrupper imellem. Knogleøgningen i hele kroppen var mindre i den gruppe, der fik behandling med tenofovirdisoproxil, end i den gruppe, der fik behandling med stavudin eller zidovudin. Én af de forsøgsdeltagere, der fik behandling med tenofovirdisoproxil, men ingen af de forsøgsdeltagere, der fik behandling med stavudin eller zidovudin, oplevede signifikant (> 4 %) BMD-tab i spinalis lumbalis ved uge 48. BMD Z-scoren faldt med -0,012 for spinalis lumbalis og med -0,338 for hele kroppen hos de 64 forsøgsdeltagere, der blev behandlet med tenofovirdisoproxil i 96 uger. BMD Z-scoring blev ikke justeret for højde og vægt.

I studie GS-US-104-0352 fik 8 ud af 89 pædiatriske patienter (9,0 %), der blev eksponeret for tenofovirdisoproxil, seponeret studiemedicinen på grund af nyrebivirkninger. Fem forsøgsdeltagere (5,6 %) havde laboratoriefund, der var klinisk overensstemmende med proksimal renal tubulopati, og 4 af disse seponerede behandlingen med tenofovirdisoproxil (median eksponering for tenofovirdisoproxil på 331 uger).

Sikkerheden og virkningen af Stribild hos børn under 12 år er ikke klarlagt (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter oral administration af Stribild sammen med mad hos hiv 1-inficerede personer blev maksimale plasmakoncentrationer observeret 4 timer efter dosering for elvitegravir, 3 timer efter dosering for cobicistat, 3 timer efter dosering for emtricitabin og 2 timer for tenofovir efter den hurtige konvertering af tenofovirdisoproxil. Steady-state gennemsnitlige værdier for hhv. C_{max} , AUC_{tau} og C_{trough} (gennemsnit $\pm$ SD) efter flere doser af Stribild hos hiv 1-inficerede personer var $1,7 \pm 0,39 \mu\text{g/ml}$, $23 \pm 7,5 \mu\text{g}\cdot\text{t/ml}$ og $0,45 \pm 0,26 \mu\text{g/ml}$ for elvitegravir, hvilket giver en hæmningskvotient på ~ 10 (forholdet mellem C_{trough} : proteinbindingsjusteret IC_{95} for vildtype hiv 1-virus). Tilsvarende steady-state gennemsnitlige værdier for hhv. C_{max} , AUC_{tau} og C_{trough} (gennemsnit $\pm$ SD) var $1,1 \pm 0,40 \mu\text{g/ml}$, $8,3 \pm 3,8 \mu\text{g}\cdot\text{t/ml}$ og $0,05 \pm 0,13 \mu\text{g/ml}$ for cobicistat, $1,9 \pm 0,5 \mu\text{g/ml}$, $13 \pm 4,5 \mu\text{g}\cdot\text{t/ml}$ og $0,14 \pm 0,25 \mu\text{g/ml}$ for emtricitabin og $0,45 \pm 0,16 \mu\text{g/ml}$, $4,4 \pm 2,2 \mu\text{g}\cdot\text{t/ml}$ og $0,1 \pm 0,08 \mu\text{g/ml}$ for tenofovir.

I forhold til fastende tilstand, resulterede administrationen af Stribild sammen med et let måltid (~ 373 kcal, 20 % fedtindhold) eller et måltid med højt fedtindhold (~ 800 kcal, 50 % fedtindhold) i øgede eksponeringer af elvitegravir og tenofovir. For elvitegravir var $C_{\max}$ og AUC øget med hhv. 22 % og 36 % sammen med et let måltid, mens de øgedes med hhv. 56 % og 91 % sammen med et måltid med højt fedtindhold. $C_{\max}$ og AUC for tenofovir øgedes med hhv. 20 % og 25 % sammen med et let måltid, mens $C_{\max}$ ikke var påvirket og AUC øgedes med 25 % sammen med et måltid med højt fedtindhold. Cobicistat-eksponeringer var ikke påvirket af et let måltid, og selvom der var en moderat reduktion på hhv. 24 % og 18 % i $C_{\max}$ og AUC sammen med et måltid med højt fedtindhold, blev der ikke observeret nogen forskel i den farmakoforstærkende virkning på elvitegravir. Emtricitabin-eksponeringer blev ikke påvirket af et let måltid eller et måltid med højt fedtindhold.

Fordeling

Elvitegravir er 98-99 % bundet til humane plasmaproteiner, og bindingen er uafhængig af lægemiddelkoncentrationer i intervallet fra 1 ng/ml til 1.600 ng/ml. Forholdet mellem gennemsnitlig lægemiddelkoncentration i plasma og blodet var 1,37. Cobicistat er 97-98 % bundet til humane plasmaproteiner og forholdet mellem gennemsnitlig lægemiddelkoncentration i plasma og blodet var 2.

Efter intravenøs administration blev emtricitabins og tenofovirs fordelingsvolumen vurderet til at være hhv. 1.400 ml/kg og 800 ml/kg. Efter oral administration af emtricitabin eller tenofovirdisoproxil fordeles emtricitabin og tenofovir i stort omfang i hele legemet. Emtricitabins binding *in vitro* til humane plasmaproteiner var < 4 % og uafhængig af koncentrationsområdet på 0,02-200 µg/ml. Ved maksimale plasmakoncentrationer var forholdet mellem gennemsnitlig lægemiddelkoncentration i plasma og blodet ~ 1,0 og forholdet mellem gennemsnitlig lægemiddelkoncentration i sæd og plasma var ~ 4,0. Tenofovirs proteinbinding *in vitro* til plasma- eller serumproteiner var mindre end henholdsvis 0,7 og 7,2 % i tenofovirkoncentrationsområdet på 0,01-25 µg/ml.

Biotransformation

Elvitegravir gennemgår oxidativ metabolisme af CYP3A (primært), og glukuronidation af UGT1A1/3-enzymet (i mindre grad). Efter oral administration af boosted [^{14}C]elvitegravir var elvitegravir det dominerende stof i plasma og udgjorde ~ 94 % af den cirkulerende radioaktivitet. Metabolitter fra aromatisk og alifatisk hydroxylering og glukuronidation er kun til stede i meget lave niveauer, og udviser betragteligt lavere anti-hiv-aktivitet og bidrager ikke til den samlede antivirale aktivitet af elvitegravir.

Cobicistat metaboliseres via CYP3A og/eller CYP2D6-medieret oxidation og gennemgår ikke glukuronidation. Efter oral administration af [^{14}C]cobicistat var 99 % af den cirkulerende radioaktivitet i plasma fra uændret cobicistat.

In vitro-studier indikerer, at emtricitabin ikke er en hæmmer af humane CYP450-enzymet. Efter administration af [^{14}C]emtricitabin blev hele emtricitabin-dosis genfundet i urin (~ 86 %) og i fæces (~ 14 %). 13 procent af dosis blev genfundet i urinen som tre putative metabolitter. Emtricitabins biotransformation omfatter oxidation af thiolandelen til at danne 3'-sulfoxid-diastereomere (~ 9 % af dosen) og forbindelse med glucuronsyre til at danne 2'-O-glucuronid (~ 4 % af dosen). Ingen andre metabolitter kunne identificeres.

In vitro-studier har afgjort, at hverken tenofovirdisoproxil eller tenofovir er substrater for CYP450-enzymet. Ved koncentrationer, der var betragteligt højere (ca. 300 gange) end de koncentrationer, der blev observeret *in vivo*, hæmmede tenofovir desuden ikke lægemiddelmetabolismen *in vitro*, der medieres af de større humane CYP450-isoformer involveret i biotransformation af lægemidler (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1 eller CYP1A1/2). Tenofovirdisoproxil havde ingen virkning på nogen af CYP450-isoformerne, undtagen på CYP1A1/2, hvor en lille (6 %), men statistisk signifikant reduktion i metabolismen af et CYP1A1/2-substrat blev observeret.

Elimination

Efter oral administration af [^{14}C]elvitegravir/ritonavir blev 94,8 % af dosis genfundet i fæces i overensstemmelse med den hepatobiliære elimination af elvitegravir. 6,7 % af den administrerede dosis blev genfundet i urinen. Den mediane terminale halveringstid i plasma for elvitegravir efter administration af Stribild er ca. 12,9 timer.

Efter oral administration af [^{14}C]cobicistat blev hhv. 86 % og 8,2 % af dosis genfundet i fæces og urin. Den mediane terminale halveringstid i plasma for cobicistat efter administration af Stribild er ca. 3,5 timer, og de forbundne cobicistat-eksponeringer giver en C_{trough} for elvitegravir, der er ca. 10 gange over IC_{95} justeret for proteinbinding for vildtype hiv 1-virus.

Emtricitabin udskilles primært gennem nyrerne med komplet genfinding af dosis opnået i urin (ca. 86 %) og fæces (ca. 14 %). 13 % af emtricitabindosen blev genfundet i urinen som tre metabolitter. Emtricitabins systemiske clearance var i gennemsnit 307 ml/min. Efter oral administration er emtricitabins eliminationshalveringstid ca. 10 timer.

Tenofovir udskilles primært af nyrerne både ved filtration og et aktivt tubulært transportsystem (human organisk aniontransporter [hOAT1]), hvor ca. 70-80 % af dosen udskilles uomdannet i urinen efter intravenøs administration. Tenofovirs tilsyneladende clearance var i gennemsnit ca. 307 ml/min. Renal clearance er beregnet til at være ca. 210 ml/min, hvilket er over den glomerulære filtrationshastighed. Dette angiver, at aktiv tubulær sekretion udgør en vigtig del af tenofovirs elimination. Efter oral administration er tenofovirs eliminationshalveringstid ca. 12-18 timer.

Ældre

Elvitegravirs, cobicistats, emtricitabins og tenofovirs farmakokinetik er ikke blevet evalueret hos ældre patienter (over 65 år).

Køn

Der er ikke blevet identificeret klinisk relevante farmakokinetiske forskelle på grund af køn for cobicistat-boosted elvitegravir, emtricitabin og tenofovirdisoproxil.

Etnisk oprindelse

Der er ikke blevet identificeret klinisk relevante farmakokinetiske forskelle på grund af etnicitet for cobicistat-boosted elvitegravir, emtricitabin og tenofovirdisoproxil.

Pædiatrisk population

Eksposeringen for elvitegravir og tenofovir hos pædiatriske patienter i alderen 12 til < 18 år, som fik Stribild i GS-US-236-0112, steg med hhv. 30 % og 37 % i forhold til historiske kontrolværdier hos voksne. Tenofovireksposeringen lå inden for det område, der er set med tenofovirdisoproxil-holdige boostede proteasehæmmerregimer. Eksposeringen for cobicistat og emtricitabin hos pædiatriske patienter i alderen 12 til < 18 år var den samme som den eksposering, der opnås hos voksne. Elvitegravirs eller cobicistats farmakokinetik hos pædiatriske personer < 12 år er ikke fuldstændig klarlagt.

Nedsat nyrefunktion

Et farmakokinetikstudie af cobicistat-boosted elvitegravir blev udført hos non-hiv 1-inficerede personer med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance under 30 ml/min). Der blev ikke observeret nogen klinisk relevante forskelle i farmakokinetikken for elvitegravir eller cobicistat hos personer med svært nedsat nyrefunktion og hos raske personer. Ingen dosisjustering af elvitegravir eller cobicistat er nødvendig for personer med nedsat nyrefunktion. Emtricitabins og tenofovirs farmakokinetik ændres hos personer med nedsat nyrefunktion. Hos personer med kreatininclearance

under 50 ml/min eller med nyresygdom i slutstadiet, der kræver dialyse, var $C_{\max}$, og AUC for emtricitabin og tenofovir øget (se pkt. 4.4).

Nedsat leverfunktion

Både elvitegravir og cobicistat metaboliseres og udskilles primært i leveren. Et farmakokinetikstudie af cobicistat-boosted elvitegravir blev udført hos non-hiv 1-inficerede personer med moderat nedsat leverfunktion. Der blev ikke observeret nogen klinisk relevante forskelle i farmakokinetikken for elvitegravir eller cobicistat hos personer med moderat nedsat leverfunktion og hos raske personer. Ingen dosisjustering af elvitegravir eller cobicistat er nødvendig for patienter med let til moderat nedsat leverfunktion. Virkningen af svært nedsat leverfunktion på elvitegravirs eller cobicistats farmakokinetik er ikke undersøgt. Emtricitabins farmakokinetik er ikke undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion. Imidlertid metaboliseres emtricitabin ikke signifikant af leverenzymen, så påvirkningen af nedsat leverfunktion bør være begrænset. Klinisk relevante ændringer i tenofovirs farmakokinetik hos patienter med nedsat leverfunktion blev ikke observeret. Derfor er en dosisjustering af tenofovirdisoproxil ikke nødvendig hos patienter med nedsat leverfunktion.

Samtidig infektion med hepatitis B- og/eller hepatitis C-virus

Emtricitabins og tenofovirdisoproxils farmakokinetik er ikke blevet fuldt evalueret hos patienter med samtidig infektion med hepatitis B- og/eller hepatitis C-virus. Begrænsede data fra en populationsfarmakokinetisk analyse (n = 24) indikerede, at infektion med hepatitis B- og/eller hepatitis C-virus ikke havde nogen klinisk relevant virkning på eksponeringen for boosted elvitegravir.

Graviditet og postpartum

De indberettede resultater fra et prospektivt studie (IMPAACT P1026s) viste, at behandling med regimer indeholdende cobicistat og elvitegravir under graviditet medfører lavere eksponering for elvitegravir og cobicistat (Tabel 5).

Tabel 5: Ændringer i farmakokinetiske elvitegravir- og cobicistat-parametre fra studiet IMPAACT P1026s hos kvinder, der fik regimer indeholdende cobicistat og elvitegravir i andet og tredje trimester af graviditeten, sammenlignet med parrede postpartumdata

Sammenligning med parrede postpartumdata, n	Gennemsnitlig % ændring af farmakokinetiske parametre for elvitegravir ^a			Gennemsnitlig % ændring af farmakokinetiske parametre for cobicistat ^a		
	AUC ₂₄	C _{max}	C ₂₄	AUC ₂₄	C _{max}	C ₂₄
2T/PP, n = 14	↓ 24 % ^b	↓ 8 %	↓ 81 % ^b	↓ 44 % ^b	↓ 28 % ^b	↓ 60 % ^b
3T/PP, n = 24	↓ 44 % ^b	↓ 28 % ^b	↓ 89 % ^b	↓ 59 % ^b	↓ 38 % ^b	↓ 76 % ^b

2T = andet trimester; 3T = tredje trimester; PP = postpartum

a parrede sammenligninger

b P<0,10 sammenlignet med postpartum

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Elvitegravir var negativ i en *in vitro* bakteriel mutagenicitetstest (Ames-test) og negativ i en *in vivo* mikronukleusanalyse med rotter ved doser op til 2.000 mg/kg. I en *in vitro* kromosomal aberrationstest var elvitegravir negativ med metabolisk aktivering. Et tvetydigt respons blev imidlertid observeret uden aktivering.

Cobicistat var ikke mutagent eller klastogent i konventionelle genotoksicitets-assays. *Ex vivo*-studier af kaniner og *in vivo*-studier af hunde tyder på, at cobicistat har en lav risiko for QT-forlængelse, og kan forlænge PR-intervallet let og reducere den venstre ventrikelfunktion ved koncentrationer, der er mindst 11 gange højere end den humane eksponering ved den anbefalede daglige dosis på 150 mg. I et humant klinisk studie af 35 raske personer blev der udført ekkokardiogrammer ved *baseline* og efter personerne fik 150 mg cobicistat én gang daglig i mindst 15 dage og de indikerede ingen klinisk signifikant ændring i venstre ventrikelfunktion.

Studier af reproduktionstoksicitet udført hos rotter og kaniner med cobicistat viste ingen virkninger hverken på parrings-, fertilitets-, graviditets- eller fosterparametre. Der blev imidlertid observeret øget postimplantationstab og nedsat fødselsvægt hos rotter, forbundet med signifikante reduktioner i moderens kropsvægt ved 125 mg/kg/dag.

Langvarige orale karcinogenicitetsstudier med elvitegravir og cobicistat viste ikke karcinogenicitet hos mus og rotter.

Non-kliniske data for emtricitabin viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet og karcinogenicitet samt reproduktions- og udviklingstoksicitet.

Non-kliniske data for tenofovirdisoproxil viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, genotoksicitet og karcinogenicitet samt reproduktions- og udviklingstoksicitet. Fund fra toksicitetsstudier efter gentagne doser hos rotter, hunde og aber ved eksponeringsniveauer højere end eller lig med kliniske studier og med mulig relevans ved klinisk brug omfatter nyre- og knogleændringer og et fald i serum-phosphat-koncentrationen. Knogletoksicitet blev diagnosticeret som osteomalaci (aber) og nedsat knoglemineraltæthed (rotter og hunde). Studier af reproduktionstoksicitet udført hos rotter og kaniner viste ingen virkninger hverken på parrings-, fertilitets-, graviditets- eller fosterparametre. Tenofovirdisoproxil reducerede imidlertid afkommets levedygtighed og vægt i peri-postnatale toksicitetsstudier ved doser, der var toksiske for moderen.

De aktive stoffer elvitegravir, cobicistat og tenofovirdisoproxil nedbrydes ikke i miljøet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletter

Croscarmellosem (E468)
Hydroxypropylcellulose (E463)
Lactose (som monohydrat)
Magnesiumstearat (E572)
Mikrokrystallinsk cellulose (E460)
Siliciumdioxid (E551)
Natriumlaurylsulfat

Filmovertræk

Indigocarmin aluminiumpigment (E132)
Macrogol 3350 (E1521)
Polyvinylalkohol (delvist hydrolyseret) (E1203)
Talkum (E553b)
Titandioxid (E171)
Gul jernoxid (E172)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt. Hold tabletbeholderen tæt tillukket.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Højdensitets-polyethylen (HDPE)- tabletbeholder med børnesikret lukke af polypropylen indeholdende 30 filmovertrukne tabletter sammen med silicagel-tørremiddel.

Fås i pakninger, der indeholder 1 tabletbeholder med 30 filmovertrukne tabletter og i pakninger, der indeholder 90 (3 tabletbeholdere med 30) filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ireland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/830/001

EU/1/13/830/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 24. maj 2013

Dato for seneste fornyelse: 19. april 2018

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

{MM/ÅÅÅÅ}

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR
 BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
 VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
 MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
 HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
 LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

ETIKETTERING PÅ BEHOLDER OG PAKNING

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Stribild 150 mg/150 mg/200 mg/245 mg filmovertrukne tabletter
elvitegravir/cobicistat/emtricitabin/tenofoviridisoproxil

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 150 mg elvitegravir, 150 mg cobicistat, 200 mg emtricitabin og 245 mg tenofoviridisoproxil (svarende til 300 mg tenofoviridisoproxilfumarat eller 136 mg tenofovir).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmovertrukne tabletter.
30 tabletter.

90 (3 tabletbeholdere med 30) filmovertrukne tabletter.
90 (3 tabletbeholdere med 30) tabletter.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt. Hold tabletbeholderen tæt tillukket.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/830/001 30 filmovertrukne tabletter
EU/1/13/830/002 90 (3 tabletbeholdere med 30) filmovertrukne tabletter

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Stribild [kun på den ydre emballage]

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator. [kun på den ydre emballage]

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC {nummer}
SN {nummer}
NN {nummer}
[kun på den ydre emballage]

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Stribild 150 mg/150 mg/200 mg/245 mg filmovertrukne tabletter elvitegravir/cobicistat/emtricitabin/tenofoviridisoproxil

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til Dem personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som De har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis De får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De begynder at tage Stribild
3. Sådan skal De tage Stribild
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Stribild indeholder fire aktive stoffer:

- **elvitegravir**, et antiretroviralt lægemiddel, der kaldes en integrasehæmmer
- **cobicistat**, en booster (*farmakokinetisk forstærkende stof*) af elvitegravirs virkning
- **emtricitabin**, et antiretroviralt lægemiddel, der kaldes en nukleosid-revers transkriptase-hæmmer (NRTI)
- **tenofoviridisoproxil**, et antiretroviralt lægemiddel, der kaldes en nukleotid-revers transkriptase-hæmmer (NtRTI)

Stribild er et behandlingsregime med en enkelt tablet til behandling af infektion med humant immundefekt virus (hiv) hos voksne.

Stribild anvendes også til behandling af unge i alderen 12 til under 18 år med hiv 1-infektion, som vejer mindst 35 kg, og som allerede er blevet behandlet med anden hiv-medicin, der har forårsaget bivirkninger.

Stribild nedsætter mængden af hiv i Deres krop. Dette vil forbedre Deres immunsystem og nedsætte risikoen for at udvikle sygdomme forbundet med hiv-infektionen.

2. Det skal De vide, før De begynder at tage Stribild

Tag ikke Stribild

- Hvis De er allergisk over for elvitegravir, cobicistat, emtricitabin, tenofovir, tenofoviridisoproxil eller et af de øvrige indholdsstoffer i Stribild (angivet i punkt 6 i denne indlægsseddel).

- Hvis De stoppede behandling med lægemidler indeholdende **tenofovirdisoproxil** efter rådgivning fra Deres læge efter problemer med Deres nyrefunktion.
- **Hvis De tager et af disse lægemidler:**
 - **alfuzosin** (anvendes til at behandle en forstørret blærehalskirtel)
 - **amiodaron, quinidin** (anvendes til at korrigere uregelmæssige hjerteslag)
 - **dabigatran** (anvendes til at forebygge og behandle blodpropper)
 - **carbamazepin, phenobarbital, phenytoin** (anvendes til at forebygge krampeanfald)
 - **rifampicin** (anvendes til at forebygge og behandle tuberkulose og andre infektioner)
 - **dihydroergotamin, ergotamin, ergometrin** (anvendes til at behandle migræne-hovedpine)
 - **cisaprid** (anvendes til at lindre visse maveproblemer)
 - **prikbladet perikum** (*Hypericum perforatum*, et naturlægemiddel, der anvendes mod depression og angst) eller lægemiddel, der indeholder det
 - **lovastatin, simvastatin** (anvendes til at sænke kolesterol i blodet)
 - **pimozid, lurasidon** (anvendes til at behandle unormale tanker og følelser)
 - **sildenafil** (anvendes til at behandle pulmonal arteriel hypertension – en lungesygdom, der gør det vanskeligt at trække vejret)
 - oralt administreret **midazolam, triazolam** (anvendes til at hjælpe dig med at sove og/eller lindre angst)

→ Hvis noget af dette gælder for Dem, må De ikke tage Stribild og De skal omgående fortælle Deres læge det.

Advarsler og forsigtighedsregler

De skal fortsætte med at være under lægens opsyn, mens De tager Stribild.

Denne medicin helbreder ikke hiv-infektionen. Mens De tager Stribild, kan De stadig udvikle infektioner eller andre sygdomme, der er forbundet med hiv-infektion.

Kontakt lægen, før De tager Stribild:

- **Hvis De har** eller har haft **nyreproblemer**, eller hvis undersøgelser har vist, at De har nyreproblemer. Lægen vil omhyggeligt overveje, om De skal behandles med Stribild.

Stribild kan have indvirkning på Deres nyrer. Før De påbegynder behandlingen, vil Deres læge bestille blodprøver for at bedømme Deres nyrefunktion. Deres læge vil også bestille blodprøver under behandlingen for at overvåge Deres nyrer.

Stribild tages normalt ikke sammen med anden medicin, som kan skade Deres nyrer (se Brug af andre lægemidler sammen med Stribild). Hvis dette ikke kan undgås, vil Deres læge overvåge Deres nyrefunktion hyppigere.

- **Hvis De lider af osteoporose**, tidligere har haft knoglefrakturer eller har problemer med Deres knogler.

Knogleproblemer (som viser sig som vedvarende eller forværrede knoglesmerter og nogle gange resulterer i knoglebrud) kan også forekomme på grund af skader på tubulære celler i nyrerne (se punkt 4, Bivirkninger). Fortæl Deres læge, hvis De har knoglesmerter eller -brud.

Tenofovirdisoproxil kan også forårsage tab af knoglemasse.

Samlet set er tenofovirdisoproxils virkning på langsigtet knoglesundhed og fremtidig risiko for knoglebrud hos voksne og pædiatriske patienter uvis.

- **Hvis De har leverproblemer eller hvis De tidligere har haft en leversygdom, herunder hepatitis (gulsot).** Patienter med leversygdom, inklusiv kronisk hepatitis B eller C, som

behandles med antiretrovirale midler, har en forhøjet risiko for alvorlige og potentielt livstruende bivirkninger i leveren. Hvis De har en hepatitis B-infektion, vil Deres læge nøje overveje, hvilken behandling, der er den bedste for Dem.

Hvis De har en hepatitis B-infektion, kan leverproblemerne blive værre, efter De holder op med at tage Stribild. Det er vigtigt ikke at holde op med at tage Stribild uden at tale med lægen: se pkt. 3, Hold ikke op med at tage Stribild.

- **Hvis De er over 65 år.** Stribild er ikke undersøgt hos patienter over 65 år. Hvis De er over 65 år og får ordineret Stribild, vil Deres læge overvåge Dem nøje.

→ Hvis noget af dette gælder for Dem, skal De tale med lægen før De tager Stribild.

Mens De tager Stribild

Når De begynder med at tage Stribild, skal De holde øje med:

- ethvert **tegn på betændelse eller infektion**
- **knogleproblemer**

→ Hvis De bemærker nogle af disse symptomer, skal De straks fortælle det til lægen.

Børn og unge

Dette lægemiddel må ikke gives til børn under 12 år. Anvendelsen af Stribild til børn under 12 år, som vejer under 35 kg, er ikke undersøgt.

Brug af andre lægemidler sammen med Stribild

Der er nogle lægemidler, der aldrig bør tages sammen med Stribild.

Disse lægemidler er nævnt under overskriften ”Tag ikke Stribild – Hvis De tager et af disse lægemidler”.

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis De tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Stribild kan påvirke andre lægemidler. Som et resultat heraf kan mængden af Stribild eller andre lægemidler i Deres blod påvirkes. Dette kan forhindre, at Deres lægemiddel virker korrekt, eller det kan gøre bivirkninger værre. I nogle tilfælde kan det være nødvendigt, at lægen justerer Deres dosis eller kontrollerer Deres blod.

Det er især vigtigt at tale med lægen, hvis De tager noget af det følgende:

- **alle andre lægemidler, der indeholder:**
 - **tenofovirdisoproxil**
 - **tenofoviralafenamid**
 - **lamivudin**
 - **adefovirdipivoxil**
- **lægemidler, der kan beskadige nyrerne**, eksempler herpå:
 - aminoglykosider (såsom streptomycin, neomycin og gentamicin), vancomycin (mod bakterieinfektioner)
 - foscarnet, ganciclovir, cidofovir (mod virusinfektioner)
 - amphotericin B, pentamidin (mod svampeinfektioner)
 - interleukin-2, som også kaldes aldesleukin (til behandling af kræft)
 - non-steroidale antiinflammatoriske midler (NSAID'er, til at lindre knogle- eller muskelsmerter)

Det er også vigtigt at fortælle det til lægen, hvis De tager nogle af de følger former for lægemidler:

- **antimykotika**, anvendes til at behandle svampeinfektioner, såsom:
 - ketoconazol, itraconazol, voriconazol, fluconazol og posaconazol
- **antivirale midler**, anvendes til at behandle hepatitis C-infektion:
 - ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir og sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir
- **antibiotika**, anvendes til at behandle bakterieinfektioner, herunder tuberkulose, der indeholder:
 - rifabutin, clarithromycin eller telithromycin
- **antidepressiva**, anvendes til at behandle depression:
 - lægemidler, der indeholder trazodon eller escitalopram
- **sedativa og hypnotika**, anvendes til at behandle angst:
 - buspiron, clorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam og zolpidem
- **immunundertrykkende midler**, anvendes til at kontrollere kroppens immunrespons efter en transplantation, såsom:
 - ciclosporin, sirolimus og tacrolimus
- **kortikosteroider**, herunder:
 - betamethason, budesonid, fluticason, mometason, prednison og triamcinolon.Disse lægemidler anvendes til behandling af allergier, astma, inflammatoriske (betændelseslignende) tarmsygdomme, inflammatoriske tilstande i hud, øjne, led og muskler samt andre inflammatoriske tilstande. Disse lægemidler tages normalt gennem munden, inhaleres, injiceres eller påføres huden eller øjet. De må kun bruge disse lægemidler, hvis andre lægemidler ikke kan anvendes, og kun efter en lægelig vurdering og under tæt lægelig overvågning for kortikosteroid-bivirkninger.
- **lægemidler, der anvendes til at behandle sukkersyge:**
 - metformin
- **p-piller**, anvendes til at forebygge graviditet
- **lægemidler mod erektionsproblemer**, der anvendes til at behandle impotens, såsom:
 - sildenafil, tadalafil og vardenafil
- **hjertemedicin**, såsom:
 - digoxin, disopyramid, flecainid, lidocain, mexiletin, propafenon, metoprolol, timolol, amlodipin, diltiazem, felodipin, nicardipin, nifedipin og verapamil
- **lægemidler, der anvendes til at behandle pulmonal arteriel hypertension:**
 - bosentan
- **antikoagulantia**, anvendes til at forebygge og behandle blodpropper, såsom:
 - warfarin, edoxaban, apixaban og rivaroxaban
- **bronkodilatorer**, anvendes til at behandle astma og andre lungerelaterede problemer:
 - salmeterol
- **kolesterolsænkende lægemidler**, såsom:
 - rosuvastatin, atorvastatin, pravastatin, fluvastatin og pitavastatin
- **lægemidler, der anvendes til behandling af podagra:**
 - colchicin
- **blodpladehæmmere**, der anvendes til at nedsætte risikoen for blodpropper, såsom:
 - clopidogrel
- **lægemidler eller orale tilskud, der indeholder mineraler (såsom magnesium, aluminium, calcium, jern, zink), såsom:**
 - mineraltilskud, vitaminer (herunder multivitamin), syreneutraliserende midler og afføringsmidler

→ Hvis De tager lægemidler, orale tilskud, syreneutraliserende midler eller afføringsmidler, der indeholder mineraler (såsom magnesium, aluminium, calcium, jern, zink), skal De tage dem mindst 4 timer før eller mindst 4 timer efter Stribild.

→ **Fortæl lægen, hvis De tager disse eller andre lægemidler.** Afbryd ikke behandlingen uden først at kontakte Deres læge.

Graviditet og amning

Hvis De er gravid eller ammer, har mistanke om, at De er gravid eller planlægger at blive gravid, skal De spørge Deres læge eller apotekspersonalet til råds, før De tager dette lægemiddel.

- **Fortæl det straks til lægen, hvis De bliver gravid**, har mistanke om, at De er gravid eller planlægger at blive gravid. Gravide kvinder bør ikke tage Stribild. Mængden af dette lægemiddel i Deres blod kan falde under graviditet, hvilket kan forhindre det i at virke korrekt.
- **Anvend effektiv prævention**, mens De tager Stribild.
- **De må ikke amme, mens De er i behandling med Stribild**, fordi nogle af de aktive stoffer i denne medicin udskilles i mælken hos mennesker.
- Amning anbefales ikke hos kvinder, der er hiv-positive, da hiv-infektion kan overføres til barnet gennem modermælken.
- Hvis De ammer eller påtænker at amme, bør De **drøfte det med lægen hurtigst muligt**.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Stribild kan forårsage svimmelhed, træthed eller søvnløshed. Kør ikke bil eller motorcykel og lad være med at cykle og lad være med at arbejde med værktøj eller maskiner, hvis De oplever dette, når De tager Stribild.

Stribild indeholder lactose

Kontakt lægen, før De tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt Dem, at De ikke tåler visse sukkerarter.

Stribild indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal De tage Stribild

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er De i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Den anbefalede dosis for voksne og unge i alderen 12 til under 18 år, som vejer mindst 35 kg, er:

- **En tablet om dagen gennem munden sammen med mad.** Tabletten må ikke tygges, knuses eller deles.

Tag altid den dosis, Deres læge har anbefalet for at sikre, at medicinen er fuldt ud effektiv, og for at reducere udviklingen af resistens mod behandlingen. De må ikke ændre Deres dosis, medmindre De har fået besked på det af Deres læge.

Hvis De tager lægemidler, orale tilskud, syreneutraliserende midler eller afføringsmidler, der indeholder mineraler (såsom magnesium, aluminium, calcium, jern, zink), skal De tage dem mindst 4 timer før eller mindst 4 timer efter Stribild.

Hvis De har taget for meget Stribild

Hvis De ved et uheld tager mere end den anbefalede dosis Stribild, kan De have større risiko for at få bivirkninger med denne medicin (se pkt. 4, Bivirkninger).

Kontakt straks lægen eller den nærmeste skadestue for at få råd. Tag tabletbeholderen med, så De let kan vise, hvad De har taget.

Hvis De har glemt at tage Stribild

Det er vigtigt, at De husker at tage hver dosis af Stribild.

Hvis De har glemt at tage en dosis:

- **og De kommer i tanker om det inden for 18 timer** efter det tidspunkt, De normalt tager Stribild på, skal De tage tabletten så hurtigt som muligt. Tag altid tabletten sammen med mad. Derefter tages den næste dosis som sædvanligt.
- **og De kommer i tanker om det 18 timer eller længere** efter det tidspunkt, De normalt tager Stribild på, skal De ikke tage den glemte dosis. Vent og tag den næste dosis sammen med mad, til sædvanlig tid.

Hvis De kaster op mindre end 1 time efter, De har taget Stribild, skal De tage en ny tablet sammen med mad.

Hold ikke op med at tage Stribild

Hold ikke op med at tage Stribild uden at tale med Deres læge. Hvis De holder op med at tage Stribild, kan det i alvorlig grad påvirke Deres reaktion på fremtidig behandling. Hvis Stribild stoppes uanset årsagen, skal De tale med Deres læge, før De igen begynder at tage Stribild tabletter.

Når De snart ikke har mere af Stribild, skal De bede om mere fra lægen eller på apoteket. Dette er meget vigtigt, da virusmængden igen kan begynde at stige, hvis medicinen stoppes, selv i kort tid. Sygdommen kan så blive sværere at behandle.

Hvis De har hiv-infektion og hepatitis B, er det særlig vigtigt ikke at ophøre med behandlingen med Stribild uden først at konsultere Deres læge. Det kan være nødvendigt at få taget blodprøver i flere måneder efter ophør med behandlingen. Hos nogle patienter med fremskreden leversygdom eller cirrose bør behandlingen ikke ophøre, fordi det kan medføre en forværring af Deres hepatitis, hvilket kan være livstruende.

→ Bemærk De nogle nye eller usædvanlige symptomer efter behandlingens ophør, **skal De omgående oplyse Deres læge herom**, især hvis det drejer sig om symptomer, som De normalt ville forbinde med hepatitis B-infektion (såsom gulfarvning af huden eller det hvide i øjnene, mørk "te-farvet" urin, lys afføring, manglende appetit i flere dage eller mere, kvalme eller opkastning eller smerter i maveregionen).

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, De er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Under hiv-behandling kan der forekomme vægtstigning samt forhøjede niveauer af lipider og glukose i blodet. Dette er til dels forbundet med forbedret helbredstilstand og med livsstil, og for lipidernes vedkommende sommetider med selve hiv-medicinen. Lægen vil holde øje med disse ændringer.

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Når hiv-infektion behandles, er det ikke altid muligt at afgøre, om nogle af de uønskede virkninger er forårsaget af Stribild eller af anden medicin, som De tager samtidigt, eller af selve hiv-sygdommen.

Alvorlige bivirkninger: Fortæl det straks til lægen

- **Laktatacidose** (for meget mælkesyre i blodet) er en sjælden, men muligvis livstruende bivirkning ved nogle former for hiv-medicin. Laktatacidose forekommer hyppigere hos kvinder – især hvis de er overvægtige og hos personer med leversygdom. Følgende kan være tegn på laktatacidose:
 - dyb, hurtig vejrtrækning
 - træthed eller døsighed
 - kvalme, opkastning
 - mavesmerter

→ Hvis De tror, De har laktatacidose, skal De straks fortælle det til lægen.

- **Ethvert tegn på betændelse eller infektion.** Hos nogle patienter med fremskreden hiv-infektion (aids) og tidligere opportunistiske infektioner (infektioner, der forekommer hos personer med et svagt immunsystem) kan der forekomme tegn og symptomer på betændelse fra tidligere infektioner kort tid efter behandlingen mod hiv startes. Det menes, at disse symptomer skyldes en forbedring af kroppens immunreaktion, hvilket gør kroppen i stand til at bekæmpe infektioner, der kan have været til stede uden nogen tydelige symptomer. I tillæg til opportunistiske infektioner kan der også opstå autoimmunsygdomme (en tilstand der opstår, når immunsystemet angriber sundt kropsvæv), efter De begynder at tage lægemidler til behandling af Deres hiv-infektion. Autoimmunsygdomme kan opstå mange måneder efter behandlingsstart. Hvis De bemærker symptomer på infektion eller andre symptomer, såsom muskelsvaghed, svaghed, der begynder i hænder og fødder og bevæger sig op mod kroppens torso, hjertebanken, rysten eller hyperaktivitet, skal De straks informere lægen for at få den nødvendige behandling.

→ Hvis De bemærker nogle symptomer på betændelse eller infektion, skal De straks fortælle det til lægen.

Meget almindelige bivirkninger

(kan opstå hos mindst 1 ud af 10 behandlede patienter)

- diarré
- opkastning
- kvalme
- svaghedsfølelse
- hovedpine, svimmelhed
- udslæt

Prøver kan også vise:

- fald i fosfat i blodet
- forhøjet kreatinkinase-niveau i blodet, hvilket kan resultere i muskelsmerter og muskelsvaghed

Almindelige bivirkninger

(kan opstå hos mellem 1 og 10 ud af 100 behandlede patienter)

- nedsat appetit
- søvnløshed, unormale drømme
- smerter, mavesmerter
- problemer med fordøjelsen, som resulterer i ubehag efter måltider (*dyspepsi*)
- oppustethed
- forstoppelse, afgang af tarmluft (*flatulens*)
- udslæt (inklusive røde pletter eller skjolder, undertiden med blærer eller hævelse af huden), som kan være allergiske reaktioner, kløe, ændringer i hudfarven, herunder pletvis mørkfarvning af huden
- andre allergiske reaktioner
- træthed
- tab af knoglemasse

Prøver kan også vise:

- lavt antal af hvide blodlegemer (som kan gøre Dem mere modtagelig for infektion)
- forhøjet indhold af sukker, fedtsyrer (triglycerider), bilirubin i blodet
- problemer med lever og bugspytkirtlen
- forhøjet indhold af kreatinin i blodet

Ikke almindelige bivirkninger

(kan opstå hos op til 1 ud af 100 behandlede patienter)

- selvmordstanker og selvmordsforsøg (hos patienter med tidligere depression eller psykiske problemer), depression
- rygsmerter på grund af nyreproblemer, inklusive nyresvigt. Deres læge kan tage blodprøver for at se, om Deres nyrer fungerer ordentligt
- beskadigelse af celler i nyrerne (de tubulære celler)
- hævelse af ansigt, læber, tunge eller svælg
- mavesmerter på grund af betændelse i bugspytkirtlen (*pankreatitis*)
- nedbrydning af muskelvæv, muskelsmerter og -svaghed

Prøver kan også vise:

- lavt antal røde blodlegemer (anæmi)
- fald i niveauet af blodets kaliumniveau
- ændringer i urinen

Sjældne bivirkninger

(kan opstå hos op til 1 ud af 1.000 behandlede patienter)

- laktacidose (se Alvorlige bivirkninger: Fortæl det straks til lægen)
- gul hud eller gule øjne, kløe eller mavesmerter på grund af betændelse i leveren (*hepatitis*)
- fedtlever
- nyrebetændelse (*nefritis*)
- udskillelse af store mængder urin og en fornemmelse af at være tørstig (*nefrogen diabetes insipidus*)
- kalktab fra knoglerne (med knoglesmerter; kan nogle gange resultere i knoglebrud)

Nedbrydning af muskelvæv, kalktab fra knoglerne (med knoglesmerter; kan nogle gange resultere i knoglebrud), muskelsmerter, muskelsvaghed og fald i blodets kalium- eller fosfatindhold kan forekomme som følge af beskadigelse af de tubulære celler i nyrerne.

→ Hvis nogle af bivirkningerne bliver alvorlige, skal De fortælle det til lægen.

Andre bivirkninger, der kan observeres under hiv-behandling

Hyppigheden af de følgende bivirkninger er ikke kendt (hyppigheden kan ikke vurderes ud fra forhåndenværende data).

- **Knogleproblemer.** Nogle patienter, der tager antiretroviral kombinationsmedicin, såsom Stribild, kan udvikle en knoglesygdom, der kaldes *osteonekrose* (knoglevævsdød, forårsaget af manglende blodforsyning til knoglerne). Indtagelse af denne type medicin i lang tid, indtagelse af binyrebarkhormoner, indtagelse af alkohol, et meget svagt immunsystem og overvægt kan være nogle af de mange risikofaktorer for at udvikle denne sygdom. Tegn på osteonekrose er:
 - stivhed i led
 - smerter (især i hofter, knæ og skuldre)
 - bevægelsesbesvær

Andre bivirkninger hos børn

- En meget almindelig bivirkning hos børn, der får emtricitabin, er ændringer i hudfarven, herunder
 - mørke pletter i huden

- En almindelig bivirkning hos børn er et lavt antal røde blodlegemer (blodmangel)
 - dette kan forårsage træthed eller stakåndethed hos barnet

→ Hvis De bemærker nogle af disse symptomer, skal De fortælle det til lægen.

→ Tal med lægen eller apotekspersonalet, hvis De får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke fremgår af denne indlægsseddel.

Indberetning af bivirkninger

Hvis De oplever bivirkninger, bør De tale med Deres læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. De eller Deres pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V. Ved at indrapportere bivirkninger kan De hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på tabletbeholderen og pakningen efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt. Hold tabletbeholderen tæt tillukket.

Spørg apotekspersonalet, hvordan De skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Stribild indeholder:

Aktive stoffer: elvitegravir, cobicistat, emtricitabin og tenofovirdisoproxil. Hver Stribild filmovertrukken tablet indeholder 150 mg elvitegravir, 150 mg cobicistat, 200 mg emtricitabin og 245 mg tenofovirdisoproxil (svarende til 300 mg tenofovirdisoproxilfumarat eller 136 mg tenofovir).

Øvrige indholdsstoffer:

Tabletkerne:

Croscarmellosematrium (E468), hydroxypropylcellulose (E463), lactosemonohydrat, magnesiumstearat (E572), mikrokrySTALLinsk cellulose (E460), siliciumdioxid (E551), natriumlaurilsulfat.

Filmovertræk:

Indigocarmin aluminiumpigment (E132), macrogol 3350 (E1521), polyvinylalkohol (delvist hydrolyseret) (E1203), talcum (E553b), titandioxid (E171), gul jernoxid (E172).

Udseende og pakningsstørrelser

Stribild filmovertrukne tabletter er grønne, kapselformede tabletter, på den ene side præget med „GSI“ og tallet „1“, omgivet af en kvadratisk æske på den anden side af tabletten. Stribild leveres i tabletbeholdere, der indeholder 30 tabletter (med et silicagel-tørremiddel, der skal opbevares i beholderen for at hjælpe med at beskytte tabletterne). Silicagel-tørremidlet er i et separat brev eller en separat beholder, og må ikke sluges.

Fås i pakninger, der indeholder 1 tabletbeholder med 30 filmovertrukne tabletter og 90 (3 tabletbeholdere med 30) filmovertrukne tabletter. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

Fremstiller

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

Hvis De ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal De henvende Dem til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

Hrvatska

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

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

Κύπρος

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

Latvija

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret <{MM/ÅÅÅÅ}> <{måned ÅÅÅÅ}>

De kan finde yderligere oplysninger om Stribild på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAG IV

VIDENSKABELIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSE FOR ÆNDRING AF BETINGELSERNE FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN/-TILLADELSERNE

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for cobicistat / elvitegravir / emtricitabin / tenofovirdisoproxil er PRAC nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

I lyset af tilgængelige data for fald i knoglemineraltæthed fra kliniske forsøg, litteraturen, spontane indberetninger, anser PRAC en kausal sammenhæng mellem cobicistat / elvitegravir / emtricitabin / tenofovirdisoproxil og fald i knoglemineraltæthed som i det mindste en rimelig mulighed. PRAC mener også, at den nuværende advarsel/forsigtighedsregel vedrørende knoglevirkninger skal uddybes yderligere. PRAC konkluderede, at produktinformationen for produkter, der indeholder cobicistat / elvitegravir / emtricitabin / tenofovirdisoproxil, skal ændres tilsvarende.

CHMP har gennemgået PRAC's anbefaling og er enig i de overordnende konklusioner og begrundelser for anbefalingen.

Begrundelse for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for cobicistat / elvitegravir / emtricitabin / tenofovirdisoproxil er CHMP af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for lægemidlet/lægemidlerne indeholdende cobicistat / elvitegravir / emtricitabin / tenofovirdisoproxil forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CHMP anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne ændres.