

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Stribild 150 mg/150 mg/200 mg/245 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg elvitegraviiria, 150 mg kobisistaattia, 200 mg emtrisitabiinia ja 245 mg tenofoviiridisoproksiilia (määrän, joka vastaa 300 mg tenofoviiridisoproksiilifumaraattia tai 136 mg tenofoviiria).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 10,4 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti (tabletti).

Vihreä, kapselinmuotoinen kalvopäällysteinen tabletti, kooltaan 20 mm x 10 mm, toisella puolella merkintä "GSI" ja toisella merkintä "1", jota ympäröi neliönmuotoinen ruutu.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Stribild on tarkoitettu tyypin 1 ihmisen immuunikatoviruksen (HIV-1) aiheuttaman infektion hoitoon 18 vuoden ikäisille ja sitä vanhemmille aikuisille, jotka eivät ole aikaisemmin saaneet antiretroviraalista hoitoa tai joiden sairastamassa HIV-1:ssä ei ole sellaisia tunnettuja mutaatioita, joiden tiedetään aiheuttavan resistenssiä jollekin Stribild-valmisteen sisältämistä kolmesta antiretroviraalisesta aineesta (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.1).

Stribild on myös tarkoitettu HIV-1-infektion hoitoon vähintään 12-vuotiaille ja alle 18-vuotiaille nuorille, jotka painavat vähintään 35 kg ja joilla on HIV-1-infektio ilman tunnettuja mutaatioita, jotka liittyvät resistenssiin mille tahansa Stribild-valmisteen sisältämästä kolmesta antiretroviraalisesta aineesta, ja joilla on ilmennyt toksisia reaktioita, jotka estävät käyttämästä muita hoito-ohjelmia, jotka eivät sisällä tenofoviiridisoproksiilia (TDF) (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon saa aloittaa HIV-infektion hoitoon perehtynyt lääkäri.

Annostus

Aikuiset ja vähintään 12-vuotiaat nuoret, jotka painavat vähintään 35 kg: Yksi tabletti kerran vuorokaudessa aterian yhteydessä.

Jos potilas unohtaa ottaa Stribild-annoksen ja muistaa sen 18 tunnin kuluessa annoksen normaalista ottamisajankohdasta, hänen tulee ottaa Stribild-tablettinsa ruoan kanssa mahdollisimman pian, ja seuraava annos normaalin annostusaikataulun mukaisesti. Jos potilas unohtaa ottaa Stribild-annoksen ja muistaa sen vasta yli 18 tunnin kuluttua ja kun on jo melkein aika ottaa seuraava annos, potilaan ei tule ottaa unohtunutta annosta, vaan hänen tulee ottaa seuraava annoksensa normaalin annostusaikataulun mukaisesti.

Jos potilas oksentaa 1 tunnin kuluessa Stribild-valmisteen ottamisesta, hänen tulee ottaa toinen tabletti.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Tietoja, joiden perusteella voitaisiin tehdä annostussuositus yli 65-vuotiaille potilaille, ei ole käytettävissä (ks. kohdat 4.4 ja 5.1). Stribild-valmistetta on annettava varoen iäkkäille potilaille (ks. kohta 4.4).

Aikuiset, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta

Stribild-hoitoa ei pidä aloittaa potilailla, joiden kreatiniinin poistuma on alle 70 ml/min (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Katso kohta 4.4 koskien Stribild-valmisteen aloittamista potilailla, joiden kreatiniinin poistuma on alle 90 ml/min.

Stribild-valmisteen käyttö on lopetettava, jos kreatiniinin poistuma laskee Stribild-hoidon aikana arvoon, joka on alle 50 ml/min, sillä emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin osalta annosväliä joudutaan muuttamaan, eikä se onnistu kiinteäannoksista yhdistelmätablettia käytettäessä (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Katso kohta 4.4 koskien potilaita, joiden kreatiniinin poistuma laskee Stribild-hoidon aikana alle 70 ml/min.

Pediatriset potilaat, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta

Stribild-valmisteen käyttöä ei suositella alle 18-vuotiaille pediatrisille potilaille, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta (ks. kohta 4.4).

Heikentynyt maksan toiminta

Stribild-valmisteen annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on lievästi (Child Pugh -luokka A) tai kohtalaisesti (Child Pugh -luokka B) heikentynyt maksan toiminta. Stribild-valmistetta ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikeasti heikentynyt maksan toiminta (Child Pugh -luokka C). Siksi Stribild-valmistetta ei suositella käytettäväksi potilaille, joilla on vaikeasti heikentynyt maksan toiminta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Jos Stribild-valmisteen käyttö lopetetaan potilailla, joilla on samanaikaisesti HIV-infektio ja hepatiitti B -viruksen (HBV) aiheuttama infektio, näitä potilaita tulee seurata tarkoin hepatiitin pahenemisen varalta (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Stribild-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 12 vuoden ikäisten tai alle 35 kg painavien lasten hoidossa ei ole varmistettu (ks. kohta 5.2).

Antotapa

Stribild-tabletit otetaan kerran päivässä suun kautta, ruoan kanssa (ks. kohta 5.2). Kalvopäällysteistä tablettia ei saa pureskella tai murskata.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Potilaat, joilla tenofoviiridisoproksiilihoito on aiemmin keskeytetty munuaistoksisuuden takia, riippumatta siitä, ovatko vaikutukset peruuntuneet hoidon keskeyttämisen jälkeen.

Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joiden puhdistuma on voimakkaasti CYP3A:sta riippuvaista ja joiden suureen pitoisuuteen plasmassa liittyy vakavia ja/tai hengenvaarallisia tapahtumia. Siksi Stribild-valmistetta ei pidä antaa samanaikaisesti muun muassa seuraavien lääkevalmisteiden kanssa (luettelo ei ole kattava) (ks. kohta 4.5):

- alfa-1-adrenergisia reseptoreita salpaavat lääkeaineet: alfutsosiini
- rytmihäiriölääkkeet: amiodaroni, kinidiini
- torajyväjohdannaiset: dihydroergotamiini, ergometriini, ergotamiini
- gastrointestinaaliseen motiliteettiin vaikuttavat lääkkeet: sisapridi
- HMG Co-A-reduktaasin estäjät: lovastatiini, simvastatiini
- neuroleptit/psykoosilääkkeet: pimotsidi, lurasidoni
- PDE-5:n estäjät: sildenafili, jota käytetään pulmonaalihypertension hoitoon
- sedatiivit/unilääkkeet: suun kautta annettava midatsolaami, triatsolaami.

Samanaikainen käyttö sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka ovat voimakkaita CYP3A:n induktoreja, on vasta-aiheista, koska on mahdollista, että virologinen vaste menetetään tai kehittyy resistenssi Stribild-valmisteelle. Siksi Stribild-valmistetta ei pidä antaa samanaikaisesti muun muassa seuraavien lääkevalmisteiden kanssa (luettelo ei ole kattava) (ks. kohta 4.5):

- kouristuslääkkeet: karbamatsepiini, fenobarbitaali, fenytoiini
- mykobakteerilääkkeet: rifampisiini
- rohdosvalmisteet: mäkikuisma (*Hypericum perforatum*).

Samanaikainen käyttö dabigatraanieteksilaaatin, P-glykoproteiinin (P-gp) substraatin, kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Vaikutukset munuaisiin ja luustoon aikuisilla

Vaikutukset munuaisiin

Emtrisitabiini ja tenofoviiri erittyvät pääasiassa munuaisten kautta sekä glomerulussuodoksen että aktiivisen tubulaarisen erityksen avulla. Munuaisten vajaatoimintaa, heikentynyttä munuaisten toimintaa, kohonneita kreatiniiniarvoja, hypofosfatemiaa ja proksimaalista tubulopatiaa (mukaan lukien Fanconin oireyhtymä) on raportoitu esiintyneen käytettäessä tenofoviiridisoprosiilia (ks. kohta 4.8).

Tällä hetkellä ei ole riittävästi tietoa sen määrittämiseksi, onko munuaisiin liittyvien haittavaikutusten riski suurempi tenofoviiridisoprosiiliin ja kobisistaatin samanaikaisessa käytössä verrattuna hoito-ohjelmiin, joissa käytetään tenofoviiridisoprosiilia ilman kobisistaattia.

Potilailla, joilla tenofoviiridisoprosiilihoito on aiemmin keskeytetty munuaistoksisuuden takia, riippumatta siitä, ovatko vaikutukset peruuntuneet hoidon keskeyttämisen jälkeen, ei pidä aloittaa Stribild-hoitoa (ks. kohta 4.3).

Munuaisten toiminnan seuranta

Ennen Stribild-hoidon aloittamista

Kaikkien potilaiden kreatiniinin poistuma tulee laskea ja virtsan glukoosi ja virtsan proteiini tulee määrittää. Stribild-hoitoa ei pidä aloittaa potilailla, joiden kreatiniinin poistuma on < 70 ml/min. On suositeltavaa, että Stribild-hoitoa ei aloiteta potilailla, joiden kreatiniinin poistuma on < 90 ml/min, paitsi siinä tapauksessa, että käytettävissä olevien hoitovaihtoehtojen punnitsemisen jälkeen todetaan Stribild-hoidon olevan yksittäiselle potilaalle paras vaihtoehto.

Stribild-hoidon aikana

Kreatiniinin poistumaa, seerumin fosfaattia, virtsan glukoosia ja virtsan proteiinia tulee seurata neljän viikon välein ensimmäisen vuoden aikana, ja tämän jälkeen kolmen kuukauden välein Stribild-hoidon

ajan. Jos potilaalla on heikentyneen munuaisten toiminnan riski, munuaisten toiminnan tiheämpi seuranta on tarpeen.

Kobisistaatti estää kreatiniinin tubulaarisen erityksen ja voi hieman nostaa seerumin kreatiniiniarvoja ja hieman pienentää kreatiniinin poistumaa (ks. kohta 4.8). Potilaita, joilla seerumin kreatiniinipitoisuus nousee vahvistetusti yli 26,5 µmol/l (0,3 mg/dl) lähtötasoon verrattuna, on tarkkailtava tarkoin munuaisten turvallisuuden vuoksi.

Ks. myös jäljempänä kohta Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen anto.

Munuaisten hoito

Jos seerumin fosfaatti on < 0,48 mmol/l (1,5 mg/dl) tai kreatiniinin poistuma on laskenut < 70 ml:aan/min, munuaisten toiminta on tutkittava uudelleen viikon kuluessa, mukaan lukien veren glukoosi-, veren kalium- ja virtsan glukoosipitoisuuksien mittaaminen (ks. kohta 4.8). On suositeltavaa, että Stribild-hoito keskeytetään potilailla, joiden kreatiniinin poistuma laskee hoidon aikana < 70 ml:aan/min, ellei tästä antiretroviraalisten aineiden yhdistelmästä yksittäiselle potilaalle aiheutuvan mahdollisen hyödyn katsota olevan hoidon jatkamiseen liittyviä mahdollisia riskejä suurempi. Stribild-hoidon keskeyttämistä tulee myös harkita munuaisten toiminnan heikkenemisen jatkuessa, jos sille ei ole tunnistettu muuta syytä.

Stribild-hoito on keskeytettävä potilailla, joiden arvioitu kreatiniinin poistuma laskee < 50 ml:aan/min (koska tarvittava annosvälin muuttaminen ei onnistu kiinteäannoksista yhdistelmätablettia käytettäessä) tai joiden seerumin fosfaatti on laskenut arvoon < 0,32 mmol/l (1,0 mg/dl) (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Luustoon liittyvät vaikutukset

Tenofoviirisoprosiiliin aiheuttamaan proksimaaliseen tubulopatiaan saattaa liittyä luustomuutoksia, kuten osteomalasiaa, joka voi ilmetä jatkuvana tai pahenevana luukipuna ja harvinaisissa tapauksissa myötävaikuttaa murtumien syntymiseen (ks. kohta 4.8).

Faasin 3 tutkimuksessa GS-US-236-0103 BMD:tä arvioitiin ei-satunnaisessa alaryhmässä, jossa oli 120 potilasta (Stribild-ryhmä n = 54; ritonaviirillä tehostettua atatsanaviiriä (ATV/r) ja emtricitabiiniä (FTC)/tenofoviirisoprosiilia saaneiden ryhmä n = 66). Prosentuaalisen BMD:n keskiarvon pieneneminen lähtötasosta viikolle 144 asti Stribild-ryhmässä oli verrattavissa ATV/r+FTC/tenofoviirisoprosiiliryhmään lannerangassa (-1,43 % verrattuna -3,68 %), ja lonkassa (-2,83 % verrattuna -3,77 %). Faasin 3 tutkimuksissa GS-US-236-0102 ja GS-US-236-0103 luunmurtumia ilmeni Stribild-ryhmässä 27 potilaalla (3,9 %), EFV/FTC/tenofoviirisoprosiiliryhmässä 8 potilaalla (2,3 %) ja ATV/r+FTC/tenofoviirisoprosiiliryhmässä 19 potilaalla (5,4 %).

Tenofoviirisoprosiilin käytön yhteydessä on todettu luuntiheyden (*bone mineral density*, BMD) pienenemistä HIV- tai HBV-infektiopotilailla tehdyissä, enintään 144 viikkoa kestäneissä satunnaistetuissa, kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa. Tämä BMD:n pieneneminen yleensä korjaantui hoidon lopettamisen jälkeen.

Muissa tutkimuksissa (prospektiivisissa ja poikkileikkaustutkimuksissa) BMD:n alenemista oli nähtävissä selkeimmin potilailla, jotka saivat tenofoviirisoprosiilia osana tehostettua proteaasin estäjää sisältävää hoitoa. Kaiken kaikkiaan, koska tenofoviirisoprosiilihoitoon liittyy luustomuutoksia ja tenofoviirisoprosiilin vaikutuksista luiden terveyteen ja murtumariski on vain vähän pitkäaikaistietoja, on harkittava vaihtoehtoisia hoitoja potilailla, joilla on osteoporoosi tai joilla on aiemmin ollut luunmurtumia.

Mikäli luustomuutoksia epäillään tai havaitaan, tulee potilas ohjata tämän alan asiantuntijalle.

Vaikutukset munuaisiin ja luustoon pediatriisilla potilailla

Tenofoviiridisoproksiilin luusto- ja munuaistoksisuuden pitkäaikaisvaikutuksista, ei ole riittävästi tietoa. Lisäksi munuaistoiminnan palautumista normaaliksi ei voida täysin varmistaa. Näin ollen suositellaan monitieteellistä lähestymistapaa, jotta voidaan asianmukaisesti arvioida hoidon hyöty-riskitasapainoa tapauskohtaisesti, päättää riittävästä hoidon aikaisesta seurannasta (mukaan lukien päätös hoidon keskeyttämisestä) ja harkita täydentävän hoidon tarvetta.

Vaikutukset munuaisiin

Kliinisessä tenofoviiridisoproksiilia arvioineessa tutkimuksessa (GS-US-104-0352) on raportoitu proksimaaliseen tubulopatiaan viittaavia munuaisten haittavaikutuksia vähintään 2-vuotiailla ja alle 12-vuotiailla pediatriisilla potilailla, joilla on HIV-1-infektio (ks. kohdat 4.8 ja 5.1).

Munuaisten toiminnan seuranta

Munuaisten toiminta (kreatiniinin poistuma ja virtsan glukoosi- ja proteiinipitoisuus) on arvioitava ennen hoidon aloittamista. Lisäksi kreatiniinin poistumaa, seerumin fosfaattipitoisuutta, virtsan glukoosi- ja proteiinipitoisuutta on seurattava hoidon aikana samalla tavalla kuin HIV-1-infektiota sairastavilla aikuisilla (ks. edellä).

Munuaisten hoito

Jos Stribild-valmistetta saavalla pediatriisella potilaalla vahvistetaan seerumin fosfaattipitoisuudeksi $< 0,96$ mmol/l (3,0 mg/dl), munuaisten toiminta on arvioitava uudelleen yhden viikon kuluessa, mukaan lukien verensokerin, veren kaliumin ja virtsan glukoosipitoisuuden mittaukset (ks. kohta 4.8, proksimaalinen tubulopatia). Jos munuaisten toiminnassa epäillään tai havaitaan poikkeavuuksia, on konsultoitava munuaistautien erikoislääkärinä ja harkittava hoidon keskeyttämistä. Stribild-hoidon keskeyttämistä on harkittava myös siinä tapauksessa, että munuaisten toiminnan heikkeneminen etenee eikä siihen ole mitään muuta tunnistettavaa syytä. Kuten aikuisten kohdalla, myös nuoria, joiden seerumin kreatiniinipitoisuus suurenee yli $26,5 \mu\text{mol/l}$ (0,3 mg/dl) lähtötasoon verrattuna, on seurattava huolellisesti munuaisiin liittyvän turvallisuuden vuoksi (ks. edellä).

Muiden lääkkeiden samanaikainen anto ja munuaistoksisuuden riski

Suosituksukset ovat samat kuin aikuisille (ks. jäljempänä kohta Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen anto).

Heikentynyt munuaisten toiminta

Stribild-valmisteen käyttöä ei suositella pediatriisille potilaille, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta (ks. kohta 4.2). Stribild-hoitoa ei saa aloittaa pediatriisille potilaille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt, ja sen käyttö on keskeytettävä pediatriisilla potilailla, joiden munuaisten toiminta heikkenee Stribild-hoidon aikana.

Vaikutukset luustoon

Tenofoviiridisoproksiili saattaa pienentää luuntiheyttä. Tenofoviiridisoproksiiliin liittyvien luuntiheyden muutosten pitkäaikaisista vaikutuksista luuston terveyteen ja murtumariskiin tulevaisuudessa ei ole varmuutta (ks. kohta 5.1).

Kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui vähintään 12-vuotiaita ja alle 18-vuotiaita potilaita (N = 50), joilla oli HIV-1-infektio ja jotka eivät aiemmin olleet saaneet hoitoa, luuntiheyden keskimääräisten Z-lukujen havaittiin hieman pienentyneen Stribild-hoidon jälkeen (ks. kohta 4.8).

Jos pediatriisilla potilailla havaitaan tai epäillään luustomuutoksia, on konsultoitava endokrinologia ja/tai munuaistautien erikoislääkärinä.

Potilaat, joilla on samanaikainen HIV- ja hepatiitti B- tai C-infektio

Vaikeiden ja mahdollisesti kuolemaan johtavien maksaan kohdistuvien haittavaikutusten riski on suurempi antiretroviraalista hoitoa saavalla kroonista hepatiitti B- tai C-infektiota sairastavilla potilailla.

Lääkäreiden tulee perehtyä ajan tasalla oleviin HIV:n hoitosuosituksiin saadakseen tietoa samanaikaista hepatiitti B -virus (HBV) -infektiota sairastavien potilaiden parhaasta mahdollisesta HIV-infektion hoidosta.

Mikäli potilas saa samanaikaisesti antiviraalista hoitoa hepatiitti B- tai hepatiitti C-infektioon, ks. myös näiden lääkevalmisteiden valmisteyhteenvedot. Stribild-valmistetta ei pitäisi annostella samanaikaisesti muiden hepatiitti B-infektion hoitoon käytettyjen, tenofoviiridisoproksiilia, lamivudiinia tai adefoviiridipivoksiilia sisältävien lääkevalmisteiden kanssa.

Stribild-hoidon lopettamiseen potilailla, joilla on samanaikaisesti HIV- ja HBV-infektio, saattaa liittyä hepatiitin vakava akuutti paheneminen. Potilaita, joilla on samanaikaisesti HIV- ja HBV-infektio ja jotka lopettavat Stribild-hoidon, tulee seurata tarkoin sekä kliinisesti että laboratoriokokein vähintään usean kuukauden ajan hoidon päätyttyä. Tarvittaessa hepatiitti B -hoidon aloittaminen saattaa olla tarpeen. Hoidon lopettamista ei suositella potilailla, joiden maksasairaus on pitkälle edennyt tai joilla on kirroosi, sillä hepatiitin paheneminen hoidon jälkeen voi johtaa maksan vajaatoimintaan.

Maksasairaus

Stribild-valmisteen turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu potilailla, joilla on merkittäviä maksahäiriöitä. Emtrisitabiinin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu potilailla, joilla on heikentynyt maksan toiminta. Elvitegraviirin, kobisistaatin ja tenofoviirin farmakokinetiikkaa on tutkittu potilailla, joilla on kohtalaisesti heikentynyt maksan toiminta. Stribild-valmistetta ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikeasti heikentynyt maksan toiminta (Child Pugh -luokka C). Stribild-valmisteen annosmuutokset eivät ole tarpeen potilailla, joilla on lievästi (Child Pugh -luokka A) tai kohtalaisesti (Child Pugh -luokka B) heikentynyt maksan toiminta (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Potilailla, joilla jo entuudestaan on maksan toiminta heikentynyt, mukaan lukien potilaat, joilla on krooninen aktiivinen hepatiitti, maksan toimintahäiriöitä esiintyy useammin antiretroviraalisen yhdistelmähoidon (CART) aikana. Siitä syystä heitä tulee seurata tavanomaisen hoitokäytännön mukaisesti. Jos näillä potilailla todetaan maksasairauden pahenemista, hoidon keskeyttämistä tai lopettamista on harkittava.

Paino ja metaboliset parametrit

Antiretroviraalisen hoidon aikana saattaa ilmetä painon nousua sekä veren lipidi- ja glukoosiarvojen nousua. Tällaiset muutokset saattavat osittain liittyä hoitotasapainoon ja elämäntapaan. Lipidien kohdalla on joissain tapauksissa näyttöä siitä, että syynä on lääkehoito, kun taas vahvaa näyttöä minkään tietyn hoidon vaikutuksesta painon nousuun ei ole. Veren lipidi- ja glukoosiarvojen seurannan osalta viitataan HIV-infektion hoitosuosituksiin. Rasva-aineenvaihdunnan häiriöitä on hoidettava kliinisen käytännön mukaisesti.

Mitokondrioiden toimintahäiriöt *in utero* –altistuksen jälkeen

Nukleos(t)idianalogit voivat vaikuttaa mitokondrioiden toimintaan eriasteisesti, mikä on havaittavissa selvimmin käytettäessä stavudiinia, didanosinia ja tsidovudiinia. HIV-negatiivisilla pikkulapsilla, jotka ovat altistuneet nukleosidianalogeille *in utero* ja/tai synnytyksen jälkeen, on raportoitu mitokondrioiden toimintahäiriöitä; nämä raportit ovat koskeneet lähinnä tsidovudiinia sisältäviä hoito-ohjelmia. Tärkeimpiä raportoituja haittavaikutuksia ovat hematologiset häiriöt (anemia, neutropenia) ja metaboliset häiriöt (hyperlaktatemia, lipaasiarvon nousu). Nämä haitat ovat olleet usein ohimeneviä. Viiveellä ilmaantuvia neurologisia häiriöitä (lisääntynyt lihasjänteys, kouristukset, poikkeava käytös) on raportoitu harvoin. Toistaiseksi ei tiedetä, ovatko tällaiset neurologiset häiriöt pysyviä vai ohimeneviä. Nämä havainnot on huomioitava kaikkien sellaisten nukleos(t)idianalogeille *in utero* altistuneiden lasten kohdalla, joilla ilmenee vaikeita kliinisiä (erityisesti neurologisia) löydöksiä, joiden syy on tuntematon. Näillä havainnoilla ei ole vaikutusta tämänhetkisiin kansallisiin suosituksiin käyttää antiretroviraalista lääkitystä raskaana oleville naisille äidistä lapseen tapahtuvan HIV-infektion tarttumisen estämiseksi.

Immuunireaktivaatio-oireyhtymä

CART-hoidon aloitus voi vaikeaa immuunikatoa sairastavilla HIV-infektoituneilla potilailla laukaista tulehdusreaktion. Opportunististen patogeenien aiheuttama latentti infektio voi muuttua oireiseksi aiheuttaen vakavia kliinisiä oireita tai oireiden lisääntymistä. Tällaisia oireita on havaittu erityisesti CART-hoidon ensimmäisinä viikkoina tai kuukausina. Esimerkkejä tulehduksista ovat sytomegaloviruksen aiheuttama retiniitti, yleistynyt ja/tai paikallinen mykobakteeri-infektio ja *Pneumocystis jirovecii* aiheuttama keuhkokuume. Kaikkia tulehdusoireita tulee seurata ja tarvittaessa aloittaa niiden hoito.

Myös autoimmuunihäiriöitä (kuten Gravesin tautia ja autoimmuunihepatiittia) on raportoitu esiintyvän immuunireaktivaation yhteydessä; raportoitu alkamisajankohta kuitenkin vaihtelee ja tapahtumat saattavat ilmetä useamman kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta.

Opportunisti-infektiot

Stribild-valmistetta tai jotakin muuta antiretroviraalista hoitoa saaneilla potilailla saattaa hoidosta huolimatta edelleen ilmaantua opportunistisia infektoita ja muita HIV-infektioon liittyviä komplikaatioita, joten potilaiden tarkka kliininen seuranta HIV:hen liittyvien sairauksien hoitoon perehtyneiden lääkäreiden toimesta on aiheellista.

Osteonekroosi

Osteonekroositapauksia on ilmennyt erityisesti pitkälle edenneen HIV-infektion ja/tai pitkäaikaisen CART-hoidon yhteydessä, vaikkakin syitä tapauksille on ollut useita (mukaan lukien kortikosteroidihoito, alkoholin käyttö, vaikea immuunisuppressio, suuri painoindeksi). Potilaita tulee neuvoa ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos heillä esiintyy nivelsärkyä ja -kipua, nivelten jäykkyyttä tai liikkumisvaikeuksia.

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen anto

Stribild on tarkoitettu käytettäväksi täydellisenä hoito-ohjelmana HIV-1-infektion hoitoon, eikä sitä saa antaa muiden antiretroviraalisten valmisteiden kanssa (ks. kohta 4.5).

Stribild-valmistetta ei pidä antaa samanaikaisesti muiden hepatiitti B -infektion hoitoon käytettävien, tenofoviiridisoproksiilia, lamivudiinia tai adefoviiridipivoksiilia sisältävien lääkevalmisteiden kanssa tai muiden tenofoviirialafenamidia sisältävien lääkevalmisteiden kanssa.

Samanaikainen käyttö nefrotoksisten lääkevalmisteiden kanssa

Stribild-valmisteen käyttöä on vältettävä potilailla, joilla on samanaikaisesti käytössä tai on äskettäin ollut käytössä nefrotoksisia lääkevalmisteita, kuten aminoglykosideja, amfoterisiini B, foskarneetti, gansikloviiri, pentamidiini, vankomysiini, sidofoviiri tai interleukiini-2 (toiselta nimeltään aldesleukiini) (ks. kohta 4.5). Jos Stribild-valmisteen ja nefrotoksisten lääkeaineiden samanaikaista käyttöä ei voida välttää, munuaisten toiminta täytyy arvioida kerran viikossa.

Akuuttia munuaisten vajaatoimintaa on raportoitu sen jälkeen, kun on aloitettu ei-steroidirakenteisten tulehdukkipuläläkkeiden (NSAID-lääkkeiden) käyttö suurella annoksella tai useiden NSAID-lääkkeiden käyttö potilailla, jotka saavat tenofoviiridisoproksiilihoitoa ja joilla on munuaisten toimintahäiriön riskitekijöitä. Jos Stribild-valmistetta annetaan samanaikaisesti NSAID-lääkkeiden kanssa, munuaisten toimintaa on seurattava asianmukaisesti.

Raskauden ehkäisyyn liittyvät vaatimukset

Naispotilaiden, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä joko hormonaalisia ehkäisyvalmisteita, jotka sisältävät vähintään 30 µg etinyyliestradiolia ja jotka sisältävät progestogeenina drospirenonia tai norgestimaattia, tai heidän on käytettävä vaihtoehtoista luotettavaa ehkäisymenetelmää (ks. kohdat 4.5 ja 4.6). Stribild-valmisteen käyttöä sellaisten suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden kanssa, jotka

sisältävät muita progestogeeniä, on vältettävä (ks. kohta 4.5). Drospirenonin pitoisuuden plasmassa odotetaan suurenevan, kun sitä annetaan samanaikaisesti Stribild-valmisteen kanssa, joten kliinistä seurantaa suositellaan mahdollisen hyperkalemian varalta (ks. kohta 4.5).

Käyttö tiettyjen hepatiitti C -viruslääkkeiden kanssa

On osoitettu, että tenofoviiridisoproksiilin anto yhdessä ledipasviirin ja sofosbuviriin, sofosbuviriin ja velpatasviirin tai sofosbuviriin, velpatasviirin ja voksilapreviirin yhdistelmävalmisteiden kanssa suurentaa tenofoviiripitoisuuksia plasmassa, etenkin kun käytetään samanaikaisesti HIV-lääkitystä, joka sisältää tenofoviiridisoproksiilia ja farmakokinetiikan tehostajaa (ritonaviiria tai kobisistaattia). Ledipasviirin ja sofosbuviriin, sofosbuviriin ja velpatasviirin tai sofosbuviriin, velpatasviirin ja voksilapreviirin yhdistelmien sekä farmakokinetiikan tehostajan kanssa käytetyn tenofoviiridisoproksiilin turvallisuutta ei ole varmistettu. Ledipasviirin ja sofosbuviriin, sofosbuviriin ja velpatasviirin tai sofosbuviriin, velpatasviirin ja voksilapreviirin yhdistelmävalmisteiden sekä Stribild-valmisteen samanaikaiseen antoon liittyvät mahdolliset riskit ja hyödyt on otettava huomioon, etenkin potilailla, joilla munuaisten toimintahäiriön riski on suurentunut. Stribild-valmistetta samanaikaisesti ledipasviirin ja sofosbuviriin, sofosbuviriin ja velpatasviirin tai sofosbuviriin, velpatasviirin ja voksilapreviirin yhdistelmien kanssa saavia potilaita on seurattava tenofoviiridisoproksiiliin liittyvien haittavaikutusten varalta.

Iäkkäät potilaat

Stribild-valmisteesta on vain vähän tietoja yli 65-vuotiailta potilailta. Iäkkäillä potilailla munuaisten toiminta on suuremmalla todennäköisyydellä heikentynyt. Siitä syystä tulee noudattaa varovaisuutta hoidettaessa iäkkäitä potilaita Stribild-valmisteella.

Raskaus

On osoitettu, että hoito kobisistaatilla ja elvitegraviirilla toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana johtaa pienentyneeseen elvitegraviirialtistukseen (ks. kohta 5.2). Kobisistaattipitoisuus pienenee eikä sen aikaansaama tehostava vaikutus ole välttämättä riittävä. Merkittävä elvitegraviirialtistuksen pieneneminen saattaa johtaa virologiseen epäonnistumiseen ja äidistä lapseen tapahtuvan HIV-tartunnan suurentuneeseen riskiin. Sen vuoksi Stribild-hoitoa ei saa aloittaa raskauden aikana, ja Stribild-hoidon aikana raskaaksi tuleva nainen on siirrettävä saamaan vaihtoehtoista hoitoa (ks. kohta 4.6).

Apuaineet

Stribild sisältää laktoosimonohydraattia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukooosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Stribild sisältää elvitegraviiria, kobisistaattia, emtrisitabiinia ja tenofoviiridisoproksiilia, joten mitä tahansa näitä vaikuttavia aineita erikseen käytettäessä havaittuja yhteisvaikutuksia voi esiintyä myös Stribild-valmisteen käytön yhteydessä. Stribild on tarkoitettu käytettäväksi täydellisenä hoito-ohjelmana HIV-1-infektion hoitoon eikä sitä saa antaa muiden antiretroviraalisten valmisteiden kanssa. Sen vuoksi ei ole esitetty tietoja muiden antiretroviraalisten valmisteiden (mukaan lukien proteaasin estäjät ja ei-nukleosidikäänteiskopioijaentsyymien estäjät) kanssa esiintyvistä yhteisvaikutuksista (ks. kohta 4.4). Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisilla tehdyissä tutkimuksissa.

Kobisistaatti on voimakas, mekanismiin perustuva CYP3A-estäjä ja CYP3A-substraatti. Kobisistaatti on myös heikko CYP2D6-estäjä ja metaboloituu vähäisessä määrin CYP2D6-entsyymien kautta. Kobisistaatin estämiin kuljettajaproteiineihin kuuluvat mm. P-gp, BCRP, OATP1B1 ja OATP1B3.

Stribild-valmisteen samanaikainen anto sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka metaboloituvat pääasiassa CYP3A- tai CYP2D6-entsyymien kautta tai jotka ovat P-gp- BCRP-, OATP1B1- tai OATP1B3 -proteiinien substraatteja, voi johtaa näiden valmisteiden pitoisuuksien nousuun plasmassa, mikä saattaa lisätä tai pidentää niiden terapeuttista vaikutusta ja haittavaikutuksia (ks. Samanaikainen käyttö vasta-aiheista ja kohta 4.3). Stribild-valmisteen antaminen samanaikaisesti sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joilla on yksi tai useampia CYP3A-entsyymien välityksellä muodostuvia aktiivisia metaboliitteja, saattaa pienentää näiden aktiivisten metaboliittien pitoisuuksia plasmassa.

Stribild-valmisteen antaminen samanaikaisesti sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka estävät CYP3A-entsyymien toimintaa, voi pienentää kobisistaatin puhdistumaa, mikä johtaa kobisistaasin pitoisuuden nousuun plasmassa.

Elvitegraviiri on lievä induktori, ja se saattaa indusoida CYP2C9- ja/tai indusoituvia UGT-entsyymejä; näin ollen se saattaa pienentää näiden entsyymien substraattien pitoisuutta plasmassa. Elvitegraviiri metaboloituu CYP3A:n ja vähäisessä määrin UGT1A1:n kautta. CYP3A:n toimintaa lisäävien lääkevalmisteiden odotetaan tehostavan elvitegraviirin puhdistumaa heikentäen elvitegraviirin pitoisuutta plasmassa, mikä saattaa johtaa Stribild-valmisteen terapeuttisen vaikutuksen heikkenemiseen ja resistenssin kehittymiseen (ks. Samanaikainen käyttö vasta-aiheista ja kohta 4.3).

Samanaikainen käyttö vasta-aiheista

Stribild-valmisteen ja joidenkin pääasiassa CYP3A:n välityksellä metaboloituvien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö saattaa suurentaa näiden valmisteiden pitoisuuksia plasmassa. Näihin kohonneisiin pitoisuuksiin liittyy vakavien tai hengenvaarallisten haittavaikutusten mahdollisuus. Tällaisia haittavaikutuksia ovat esimerkiksi perifeerinen vasospasmi tai iskemia (esim. dihydroergotamiini, ergotamiini, ergometriini), myopatia, mukaan lukien rhabdomyolyyysi (esim. simvastatiini, lovastatiini), ja pidentynyt tai lisääntynyt sedaatio tai hengityslama (esim. suun kautta annettava midatsolaami tai triatsolaami). Stribild-valmisteen samanaikainen käyttö muiden pääasiassa CYP3A:n välityksellä metaboloituvien lääkevalmisteiden kanssa, kuten amidaronin, kinidiinin, sisapridin, pimotsidin, lurasidonin, alfutsosiinin ja pulmonaalihypertension hoitoon käytettävän sildenafilin kanssa, on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Stribild-valmisteen samanaikainen käyttö joidenkin CYP3A-entsyymiä indusoivien lääkevalmisteiden, kuten mäkikuisman (*Hypericum perforatum*), rifampisiinin, karbamatsapiinin, fenobarbitaalin ja fenytoiinin kanssa saattaa pienentää merkittävästi kobisistaatin ja elvitegraviirin pitoisuuksia plasmassa, mikä saattaa johtaa terapeuttisen vaikutuksen heikkenemiseen ja resistenssin kehittymiseen (ks. kohta 4.3).

Samanaikaista käyttöä ei suositella

Munuaisten kautta poistuvat lääkevalmisteet

Koska emtritsitabiini ja tenofoviiri poistuvat ensisijassa munuaisten kautta, Stribild-valmisteen antaminen samanaikaisesti sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka vähentävät munuaisten toimintaa tai kilpailevat aktiivisesta tubulaarisesta erityksestä (esim. sidofoviiri), voi lisätä emtritsitabiinin, tenofoviirin ja/tai samanaikaisesti annettujen lääkevalmisteiden pitoisuutta seerumissa.

Stribild-valmisteen käyttöä samanaikaisesti nefrotoksisten lääkevalmisteiden kanssa tai näiden äskettäisen käytön jälkeen tulee välttää. Joitakin esimerkkejä ovat mm. aminoglykosidit, amfoterisiini B, foskarneetti, gansikloviiri, pentamidiini, vankomysiini, sidofoviiri ja interleukiini-2 (toiselta nimeltään aldesleukiini).

Muita yhteisvaikutuksia

Alla olevassa taulukossa 1 esitetään Stribild-valmisteen aineosien ja mahdollisten samanaikaisesti annettujen lääkevalmisteiden yhteisvaikutukset (taulukossa ”↑” = suurenee, ”↓” = pienenee, ”↔” = ei muutosta). Kuvatut yhteisvaikutukset perustuvat tutkimuksiin, jotka on tehty Stribild-valmisteen aineosilla niiden esiintyessä erillisinä aineina ja/tai yhdistelmänä, tai kyseessä on mahdollinen lääkeyhteisvaikutus, joka saattaa esiintyä Stribild-valmistetta käytettäessä.

Taulukko 1: Stribild-valmisteen yksittäisten aineosien ja muiden lääkevalmisteiden yhteisvaikutukset

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} ¹ -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos	Stribild-valmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskeva suositus
INFEKTIOLÄÄKKEET		
Sienilääkkeet		
Ketokonatsoli (200 mg kaksi kertaa päivässä)/elvitegraviiri (150 mg kerran päivässä) ²	Elvitegraviiri: AUC: ↑ 48 % C _{min} : ↑ 67 % C _{max} : ↔ Ketokonatsolin ja/tai kobisistaatin pitoisuudet voivat nousta annettaessa samanaikaisesti Stribild-valmistetta.	Kun ketokonatsolia annetaan Stribild-valmisteen kanssa, ketokonatsolin suurin vuorokausiannos saa olla korkeintaan 200 mg/vrk. Annettaessa näitä lääkkeitä samanaikaisesti on syytä noudattaa varovaisuutta, ja kliininen seuranta on suositeltavaa.
Itrakonatsoli ³ Vorikonatsoli ³ Posakonatsoli ³ Flukonatsoli	Yhteisvaikutuksia Stribild-valmisteen minkään aineosan kanssa ei ole tutkittu. Itrakonatsolin, flukonatsolin ja posakonatsolin pitoisuudet voivat lisääntyä annettaessa samanaikaisesti kobisistaatin kanssa. Vorikonatsolin pitoisuudet voivat lisääntyä tai vähentyä annettaessa samanaikaisesti Stribild-valmisteen kanssa.	Kliinistä seurantaa suositellaan annettaessa samanaikaisesti Stribild-valmisteen kanssa. Kun itrakonatsolia annetaan yhdessä Stribild-valmisteen kanssa, itrakonatsolin suurin vuorokausiannos saa olla korkeintaan 200 mg/vrk. On suositeltavaa perustella vorikonatsolin ja Stribild-valmisteen samanaikainen käyttö laatimalla hyöty-riskisuhteen arviointi.

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} ¹ -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos	Stribild-valmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskeva suositus
Antimykobakteerilääkkeet		
Rifabutiini (150 mg joka toinen päivä)/elvitegraviiri (150 mg kerran päivässä)/kobisistaatti (150 mg kerran päivässä)	CYP3A-entsyymejä voimakkaasti indusoivan rifabutiinin samanaikainen anto voi merkitsevästi pienentää kobisistaatin ja elvitegraviirin pitoisuuksia plasmassa, mikä voi johtaa terapeuttisen vaikutuksen heikkenemiseen ja resistenssin kehittymiseen. Rifabutiini: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ 25-O-desasetyyli-rifabutiini AUC: ↑ 525 % C_{min}: ↑ 394 % C_{max}: ↑ 384 % Elvitegraviiri: AUC: ↓ 21 % C_{min}: ↓ 67 % C_{max}: ↔	Stribild-valmisteen ja rifabutiinin samanaikaista antoa ei suositella. Jos tätä yhdistelmää on käytettävä, rifabutiinin suositeltava annos on 150 mg 3 kertaa viikossa tiettyinä päivinä (esimerkiksi maanantai-keskiviikko-perjantai). Rifabutiiniin liittyvien haittavaikutusten, mukaan luettuina neutropenia ja uveitti, tehostettu seuranta on suositeltavaa, koska desasetyyli-rifabutiinialtistuksen odotetaan kasvavan. Rifabutiinin annoksen pienentämistä edelleen ei ole tutkittu. On huomattava, että kaksi kertaa viikossa annettava 150 mg:n annos ei ehkä anna optimaalista rifabutiinialtistusta, jolloin riskinä on resistenssin muodostuminen rifamysiinille sekä hoidon epäonnistuminen.
Hepatiitti C -viruslääkkeet		
Ledipasviiri/sofosbuviiri	Yhteisvaikutuksia Stribild-valmisteen kanssa ei ole tutkittu. Samanaikainen anto Stribild-valmisteen kanssa saattaa suurentaa tenofoviirialtistusta.	Stribild-valmisteen sekä ledipasviirin ja sofosbuviirin yhdistelmän samanaikaisesta annosta johtuvat suurentuneet tenofoviiripitoisuudet plasmassa saattavat lisätä tenofoviiridisoproksiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Ledipasviirin ja sofosbuviirin yhdistelmän sekä farmakokinetiikan tehostajan (esim. kobisistaatin) kanssa käytetyn tenofoviiridisoproksiilin turvallisuutta ei ole varmistettu.
Ledipasviiri/sofosbuviiri (90 mg / 400 mg kerran päivässä) + elvitegraviiri/kobisistaatti (150 mg / 150 mg kerran päivässä)	Havaittu: Ledipasviiri: AUC: ↑ 78 % C_{min}: ↑ 91 % C_{max}: ↑ 63 % Sofosbuviiri: AUC: ↑ 36 % C_{min}: ei arvioitu C_{max}: ↑ 33 % GS-331007⁵: AUC: ↑ 44 % C_{min}: ↑ 53 % C_{max}: ↑ 33 % Elvitegraviiri: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 36 % C_{max}: ↔ Kobisistaatti: AUC: ↑ 59 % C_{min}: ↑ 325 % C_{max}: ↔	Yhdistelmää on käytettävä varoen ja munuaisten toiminta on tutkittava usein, jos muita vaihtoehtoja ei ole käytettävissä (ks. kohta 4.4).

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} ¹ -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos	Stribild-valmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskeva suositus
Sofosbuviiri/velpatasviiri (400 mg / 100 mg kerran päivässä) + elvitegraviiri/kobisistaatti/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili (150 mg / 150 mg / 200 mg / 245 mg kerran päivässä)	Sofosbuviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007⁵: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 45 % Velpatasviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 37 % Elvitegraviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Kobisistaatti: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 71 % Emtrisitabiini: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 36 % C_{min}: ↑ 45 %	Stribild-valmisteen sekä sofosbuviirin ja velpatasviirin yhdistelmän samanaikaisesta annosta johtuvat suurentuneet tenofoviiripitoisuudet plasmassa saattavat lisätä tenofoviiridisoproksiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Sofosbuviirin ja velpatasviirin yhdistelmän sekä farmakokinetiikan tehostajan (esim. kobisistaatin) kanssa käytetyn tenofoviiridisoproksiilin turvallisuutta ei ole varmistettu. Yhdistelmää on käytettävä varoen ja munuaisten toiminta on tutkittava usein (ks. kohta 4.4).

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} ¹ -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos	Stribild-valmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskeva suositus
Sofosbuviiri/velpatasviiri/voksilapreviiri (400 mg / 100 mg / 100 mg + 100 mg kerran päivässä) ⁶ + emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili (200 mg / 245 mg kerran päivässä) ⁷	Samanaikainen anto Stribild-valmisteen kanssa voi aiheuttaa tenofoviirialtistuksen lisääntymisen. Emtrisitabiini: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviiri: AUC: ↑ 39 % C_{max}: ↑ 48 % C_{min}: ↑ 47 %	Stribild-valmisteen sekä sofosbuviirin, velpatasviirin ja voksilapreviirin yhdistelmän samanaikaisesta annosta johtuvat suurentuneet tenofoviiripitoisuudet plasmassa saattavat lisätä tenofoviiridisoproksiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Sofosbuviirin, velpatasviirin ja voksilapreviirin yhdistelmän sekä farmakokinetiikan tehostajan (esim. kobisistaatin) kanssa käytetyn tenofoviiridisoproksiilin turvallisuutta ei ole varmistettu. Yhdistelmää on käytettävä varoen ja munuaisten toiminta on tutkittava usein (ks. kohta 4.4).
Sofosbuviiri/velpatasviiri/voksilapreviiri (400 mg / 100 mg / 100 mg + 100 mg kerran päivässä) ⁶ + elvitegraviiri/kobisistaatti (150 mg / 150 mg kerran päivässä) ⁸	Sofosbuviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 27 % C_{min}: ei arvioitu GS-331007⁵: AUC: ↑ 43 % C_{max}: ↔ C_{min}: ei arvioitu Velpatasviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 46 % Voksilapreviiri: AUC: ↑ 171 % C_{max}: ↑ 92 % C_{min}: ↑ 350 % Elvitegraviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 32 % Kobisistaatti: AUC: ↑ 50 % C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 250 %	

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} ¹ -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos	Stribild-valmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskeva suositus
Nukleosidikäänteiskopioijaentsyymien estäjät (NRTI)		
Didanosiini	Tenofoviiridisoproksiiliin ja didanosiinin samanaikainen anto suurentaa systeemistä didanosiinialtistusta 40–60 %.	Stribild-valmisteen ja didanosiinin samanaikaista antoa ei suositella. Suurentunut systeeminen didanosiinialtistus saattaa lisätä didanosiiiniin liittyviä haittavaikutuksia. Harvinaisina tapauksina on raportoitu joskus kuolemaan johtaneita haimatulehduksia ja maitohappoasidoositapauksia. Tenofoviiridisoproksiiliin ja didanosiinin (annoksella 400 mg päivässä) antamiseen samanaikaisesti on liittynyt merkittävä CD4-solumäärän pieneneminen, joka mahdollisesti johtuu fosforyloituneen (eli aktiivisen) didanosiinin määrää suurentavista solunsisäisistä yhteisvaikutuksista. Samanaikaisesti tenofoviiridisoproksiilihoidon kanssa käytetyn pienemmän 250 mg:n didanosiiiniannostuksen yhteydessä on raportoitu suuria virologisten epäonnistumisten määriä useilla tutkituilla HIV-1-infektion hoidon yhdistelmillä. Kun aloitetaan Stribild-hoito potilailla, jotka ovat aiemmin saaneet didanosiinia, tai keskeytetään Stribild-hoito ja siirrytään didanosiiinia sisältävään hoito-ohjelmaan, saattaa kuitenkin ilmetä lyhyt jakso, jolloin plasmassa on didanosiinia tai tenofoviiria mitattavina pitoisuuksina.
Makrolidiantibiootit		
Klaritromysiini	Yhteisvaikutuksia Stribild-valmisteen minkään aineosan kanssa ei ole tutkittu. Klaritromysiinin ja/tai kobisistaatin pitoisuudet voivat muuttua annettaessa samanaikaisesti Stribild-valmisteen kanssa.	Klaritromysiinin annostusta ei tarvitse muuttaa potilailla, joiden munuaiset toimivat normaalisti tai joilla munuaisten toiminta on lievästi heikentynyt (kreatiniinin poistuma 60-90 ml/min). Potilaiden, joiden kreatiniinin poistuma on < 90 ml/min, tilan kliininen seuranta on suositeltavaa. Potilaille, joiden kreatiniinin poistuma on < 60 ml/min, on harkittava vaihtoehtoisia bakteerilääkkeitä.

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} ¹ -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos	Stribild-valmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskeva suositus
Telitromysiini	Yhteisvaikutuksia Stribild-valmisteen minkään aineosan kanssa ei ole tutkittu. Telitromysiinin ja/tai kobisistaatin pitoisuudet voivat muuttua annettaessa samanaikaisesti Stribild-valmisteen kanssa.	Kliinistä seuranta suositellaan annettaessa samanaikaisesti Stribild-valmistetta.
GLUKOKORTIKOIDIT		
Kortikosteroidit		
Pääasiassa CYP3A:n välityksellä metaboloituvat kortikosteroidit (kuten beetametasoni, budesonidi, flutikasoni, mometasoni, prednisoni ja triamsinoloni).	Yhteisvaikutuksia Stribild-valmisteen minkään aineosan kanssa ei ole tutkittu. Näiden lääkevalmisteiden pitoisuudet plasmassa saattavat suurentua, kun niitä käytetään samanaikaisesti Stribild-valmisteen kanssa, mikä pienentää kortisolin pitoisuutta seerumissa.	Stribild-valmisteen samanaikainen käyttö CYP3A:n välityksellä metaboloituvien kortikosteroidien (esim. flutikasonipropionaatin tai muiden inhaloitavien tai nenään annosteltavien kortikostereoidien) kanssa saattaa suurentaa systeemisten kortikosteroidivaikutusten, kuten Cushingin oireyhtymän ja lisämunuaisten toiminnan heikkenemisen, riskiä. CYP3A:n välityksellä metaboloituvien kortikosteroidien samanaikaista käyttöä ei suositella, ellei potilaalle koitua hyöty ole riskejä suurempi. Tällöin potilasta on seurattava systeemisten kortikosteroidivaikutusten varalta. Erityisesti pitkäaikaisessa käytössä on harkittava vaihtoehtoisten, CYP3A-välitteisestä metaboliasta vähemmän riippuvaisten kortikostereoidien, kuten nenään annosteltavan tai inhaloitavan beklometasonin, käyttöä. Jos samanaikaisesti käytetään iholle annettavaa kortikosteroidia, joka on herkkä CYP3A:n estolle, kortikosteroidin systeemistä imeytymistä lisäävät olosuhteet tai käyttötarkoitukset on tarkistettava kyseisen valmisteen valmistetiedoista.

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} ¹ -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos	Stribild-valmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskeva suositus
MONIARVOISIA KATIONEJA (esim. Mg, Al, Ca, Fe tai Zn) SISÄLTÄVÄT LÄÄKEVALMISTEET tai SUUN KAUTTA OTETTAVAT RAVINTOLISÄT		
Magnesiumia/alumiinia sisältävä antasidisuspensio (20 ml:n kerta-annos)/elvitegraviiri (50 mg:n kerta-annos)/ritonaviiri (100 mg:n kerta-annos)	Elvitegraviiri (antasidisuspensio ± 2 tunnin jälkeen): AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Elvitegraviiri (samanaikainen anto): AUC: ↓ 45 % C_{min}: ↓ 41 % C_{max}: ↓ 47 % Elvitegraviirin pitoisuudet plasmassa ovat pienempiä antasidien käytön yhteydessä. Tämä johtuu paikallisesta kompleksinmuodostuksesta ruuansulatuskanavassa, ei mahalaukun pH:n muutoksista.	On suositeltavaa pitää Stribild-valmisteen ja moniarvoisia kationeja sisältävien antasidien, lääkevalmisteiden tai suun kautta otettavien ravintolisien antamisen välillä vähintään 4 tunnin väli. Tietoja muista haponeritystä vähentävistä aineista (esim. H₂-reseptorin antagonistit ja protonipumpun estäjät), ks. Muilla lääkevalmisteilla tehdyt tutkimukset.
Kalsium- tai rautalisät (myös monivitamiinilisät) Muut kationeja sisältävät antasidit Kationeja sisältävät laksatiivit Sukralfaatti Puskuroidut lääkevalmisteet	Yhteisvaikutuksia Stribild-valmisteen minkään aineosan kanssa ei ole tutkittu. Plasman elvitegraviiripitoisuuksien odotetaan olevan pienempiä moniarvoisia kationeja sisältävien antasidien, lääkevalmisteiden tai suun kautta otettavien ravintolisien käytön yhteydessä. Tämä johtuu paikallisesta kompleksinmuodostuksesta ruuansulatuskanavassa, ei mahalaukun pH:n muutoksista.	
ORAALISET DIABETESLÄÄKKEET		
Metformiini	Yhteisvaikutuksia Stribild-valmisteen minkään aineosan kanssa ei ole tutkittu. Kobisistaatti estää reversiibelisti MATE1:aa ja metformiinin pitoisuudet voivat lisääntyä annettaessa samanaikaisesti Stribild-valmisteen kanssa.	Stribild-valmistetta käyttävien potilaiden tarkka seuranta ja metformiiniannoksen muuttaminen on suositeltavaa.

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} ¹ -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos	Stribild-valmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskeva suositus
HUUMAAVAT KIPULÄÄKKEET		
Metadoni/elvitegraviiri/kobisistaatti	Metadoni: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Kobisistaatti: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Elvitegraviiri: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Metadoniannoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
Metadoni/tenofoviiridisoproksiili	Metadoni: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Tenofoviiri: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	
Buprenorfiini/naloksoni/elvitegraviiri/kobisistaatti	Buprenorfiini: AUC: ↑ 35 % C _{min} : ↑ 66 % C _{max} : ↔ Naloksoni: AUC: ↓ 28 % C _{max} : ↓ 28 % Kobisistaatti: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Elvitegraviiri: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Buprenorfiini-/naloksoniannoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} ¹ -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos	Stribild-valmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskeva suositus
SUUN KAUTTA OTETTAVAT EHKÄISYVALMISTEET		
Drospirenoni/etinyyliestradioli (3 mg / 0,02 mg:n kerta-annos)/kobisistaatti (150 mg kerran vuorokaudessa)	Yhteisvaikutuksia Stribild-valmisteen kanssa ei ole tutkittu. <i>Oletettu:</i> Drospirenoni: AUC: ↑	Drospirenonin pitoisuus plasmassa saattaa suurentua, jos sitä annetaan samanaikaisesti kobisistaattia sisältävien valmisteiden kanssa. Kliinistä seuranta suositellaan mahdollisen hyperkalemian varalta.
Norgestimaatti (0,180/0,215 mg kerran päivässä)/etinyyliestradioli (0,025 mg kerran päivässä)/elvitegraviiri (150 mg kerran päivässä)/kobisistaatti (150 mg kerran päivässä) ⁴	Norgestimaatti: AUC: ↑ 126 % C _{min} : ↑ 167 % C _{max} : ↑ 108 % Etinyyliestradioli: AUC: ↓ 25 % C _{min} : ↓ 44 % C _{max} : ↔ Elvitegraviiri: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Annettaessa Stribild-valmistetta samanaikaisesti hormonaalisen ehkäisyvalmisteen kanssa on noudatettava varovaisuutta. Hormonaalisessa ehkäisyvalmisteen on oltava vähintään 30 µg etinyleeniestradiolia ja siinä on oltava progestogeenina drospirenonia tai norestimaattia, tai potilaiden on käytettävä vaihtoehtoisia luotettavaa ehkäisy menetelmää (ks. kohdat 4.4 ja 4.6). Progestogeenialistuksen huomattavan suurenemisen pitkäaikaisia vaikutuksia ei tunneta.
RYTMIHÄIRIÖLÄÄKKEET		
Digoksiini (0,5 mg:n kerta-annos)/kobisistaatti (150 mg:n toistuvat annokset)	Digoksiini: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 41 %	Kun digoksiinia käytetään yhdessä Stribild-valmisteen kanssa, digoksiiniarvojen tarkkailu on suositeltavaa
Disopyramidi Flekainidi Systeeminen lidokaiini Meksiletiini Propafenoni	Yhteisvaikutuksia Stribild-valmisteen minkään aineosan kanssa ei ole tutkittu. Näiden rytmihäiriölääkkeiden pitoisuudet voivat lisääntyä annettaessa samanaikaisesti kobisistaatin kanssa.	On noudatettava varovaisuutta ja kliininen seuranta on suositeltavaa, annettaessa yhdessä Stribild-valmisteen kanssa.
VERENPAINELÄÄKKEET		
Metoprololi Timololi	Yhteisvaikutuksia Stribild-valmisteen minkään aineosan kanssa ei ole tutkittu. Beetasalpaajien pitoisuudet voivat lisääntyä annettaessa samanaikaisesti kobisistaatin kanssa.	Kun näitä aineita annetaan Stribild-valmisteen kanssa, kliininen seuranta on suositeltavaa ja annoksen pienentäminen saattaa olla tarpeen.
Amlodipiini Diltiatseemi Felodipiini Nikardipiini Nifedipiini Verapamiili	Yhteisvaikutuksia Stribild-valmisteen minkään aineosan kanssa ei ole tutkittu. Kalsiumkanavan salpaajien pitoisuudet voivat lisääntyä annettaessa samanaikaisesti kobisistaatin kanssa.	Terapeuttisten vaikutusten ja haittavaikutusten kliinistä seuranta suositellaan, kun näitä lääkevalmisteita käytetään samanaikaisesti Stribild-valmisteen kanssa.

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} ¹ -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos	Stribild-valmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskeva suositus
ENDOTELIINIRESEPTORIANTAGONISTIT		
Bosentaani	Yhteisvaikutuksia Stribild-valmisteen minkään aineosan kanssa ei ole tutkittu. Samanaikainen anto Stribild-valmisteen kanssa saattaa johtaa elvitegraviirin ja/tai kobisistaatin alentuneisiin altistuksiin ja terapeutin vaikutuksen heikkenemiseen ja resistenssin kehittymiseen.	Vaihtoehtoisia endoteliinireseptorisaapajia voidaan harkita.
ANTIKOAGULANTIT		
Dabigatraani	Yhteisvaikutuksia Stribild-valmisteen minkään aineosan kanssa ei ole tutkittu. Samanaikainen käyttö Stribild-valmisteen kanssa saattaa suurentaa dabigatraanin pitoisuuksia plasmassa, jolloin vaikutukset ovat samankaltaisia kuin havaitaan muiden voimakkaiden P-gp:n estäjien käytön yhteydessä.	Stribild-valmisteen samanaikainen käyttö dabigatraanin kanssa on vasta-aiheista.
Apiksabaani Rivaroksabaani Edoksabaani	Yhteisvaikutuksia Stribild-valmisteen minkään aineosan kanssa ei ole tutkittu. Samanaikainen käyttö Stribild-valmisteen kanssa saattaa suurentaa suorien antikoagulanttien pitoisuuksia plasmassa, mikä saattaa suurentaa verenvuotoriskiä.	Apiksabaanin, rivaroksabaanin tai edoksabaanin samanaikaista käyttöä Stribild-valmisteen kanssa ei suositella.
Varfariini	Yhteisvaikutuksia Stribild-valmisteen minkään aineosan kanssa ei ole tutkittu. Samanaikainen antaminen Stribild-valmisteen kanssa saattaa vaikuttaa varfariinin pitoisuuksiin.	On suositeltavaa tarkkailla INR-arvoja (<i>international normalised ratio</i>) annettaessa samanaikaisesti Stribild-valmisteen kanssa. INR-arvojen tarkkailua on jatkettava ensimmäisten viikkojen ajan Stribild-hoidon lopettamisen jälkeen.
VERIHIUTALEIDEN ESTÄJÄT		
Klopidogreeli	Yhteisvaikutuksia Stribild-valmisteen minkään aineosan kanssa ei ole tutkittu. Klopidogreelin ja kobisistaatin samanaikaisen käytön odotetaan pienentävän klopidogreelin aktiivisen metaboliitin pitoisuuksia plasmassa, mikä saattaa heikentää klopidogreelin verihiutaleiden aggregaatiota estävää vaikutusta.	Klopidogreelin ja Stribild-valmisteen samanaikaista käyttöä ei suositella.

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} ¹ -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos	Stribild-valmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskeva suositus
Prasugreeli	Yhteisvaikutuksia Stribild-valmisteen minkään aineosan kanssa ei ole tutkittu. Stribild-valmisteella ei odoteta olevan kliinisesti merkitsevää vaikutusta prasugreelin aktiivisen metaboliitin pitoisuuksiin plasmassa.	Prasugreeliannoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
KOURISTUSLÄÄKKEET		
Karbamatsepiini (200 mg kaksi kertaa vuorokaudessa)/elvitegraviiri (150 mg kerran vuorokaudessa)/kobisistaatti (150 mg kerran vuorokaudessa)	CYP3A-entsyymejä voimakkaasti indusoivan karbamatsepiinin samanaikainen anto voi merkittävästi pienentää kobisistaatin ja elvitegraviirin pitoisuuksia plasmassa, mikä voi johtaa terapeuttisen vaikutuksen heikkenemiseen ja resistenssin kehittymiseen. Karbamatsepiini: AUC: ↑ 43 % C_{min}: ↑ 51 % C_{max}: ↑ 40 % Elvitegraviiri: AUC: ↓ 69 % C_{min}: ↓ 97 % C_{max}: ↓ 45 % Kobisistaatti: AUC: ↓ 84 % C_{min}: ↓ 90 % C_{max}: ↓ 72 % Karbamatsepiini-10,11-epoksidi: AUC: ↓ 35 % C_{min}: ↓ 41 % C_{max}: ↓ 27 %	Stribild-valmisteen ja karbamatsepiinin, fenobarbitaalin tai fenytoiinin samanaikainen antaminen on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
INHALOITAVA BEETA-AGONISTI		
Salmeteroli	Yhteisvaikutuksia Stribild-valmisteen minkään aineosan kanssa ei ole tutkittu. Antaminen samanaikaisesti Stribild-valmisteen kanssa saattaa johtaa salmeterolin kohonneisiin pitoisuuksiin plasmassa, mikä liitetään vakavien ja/tai hengenvaarallisten reaktioiden mahdollisuuteen.	Salmeterolin ja Stribild-valmisteen samanaikaista antamista ei suositella.

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} ¹ -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos	Stribild-valmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskeva suositus
HMG CO-A -REDUKTAASIN ESTÄJÄT		
Rosuvastatiini (10 mg:n kerta-annos)/elvitegraviiri (150 mg:n kerta-annos)/kobisistaatti (150 mg:n kerta-annos)	Elvitegraviiri: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Rosuvastatiini: AUC: ↑ 38 % C_{min}: ei arvioitu C_{max}: ↑ 89 %	Rosuvastatiinin pitoisuudet kohoavat ohimenevästi annettaessa elvitegraviirin ja kobisistaatin kanssa. Annosmuutokset eivät ole tarpeen annettaessa rosuvastatiinia yhdessä Stribild-valmisteen kanssa.
Atorvastatiini (10 mg:n kerta-annos)/elvitegraviiri (150 mg kerran vuorokaudessa)/kobisistaatti (150 mg kerran vuorokaudessa)/emtricitabiini (200 mg kerran vuorokaudessa)/tenofoviirialafenamidi (10 mg kerran vuorokaudessa)	Atorvastatiini: AUC: ↑ 160 % C_{min}: EL C_{max}: ↑ 132 % Elvitegraviiri: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔	Atorvastatiinin pitoisuus suurenee, kun sitä annetaan samanaikaisesti elvitegraviirin ja kobisistaatin kanssa. Kun Stribild-valmistetta annetaan samanaikaisesti, on aloitettava pienimmällä mahdollisella atorvastatiiniannoksella ja potilasta on seurattava huolellisesti.
Pitavastatiini	Yhteisvaikutuksia Stribild-valmisteen minkään aineosan kanssa ei ole tutkittu. Pitavastatiinin pitoisuus saattaa suurentua, kun sitä annetaan elvitegraviirin ja kobisistaatin kanssa.	Annettaessa Stribild-valmistetta samanaikaisesti pitavastatiinin kanssa on noudatettava varovaisuutta.
Pravastatiini Fluvastatiini	Yhteisvaikutuksia Stribild-valmisteen minkään aineosan kanssa ei ole tutkittu. Näiden HMG Co-A -reduktaasiestäjien pitoisuuksien odotetaan nousevan ohimenevästi annettaessa elvitegraviirin ja kobisistaatin kanssa.	Annosmuutokset eivät ole tarpeen annettaessa yhdessä Stribild-valmisteen kanssa.
Lovastatiini Simvastatiini	Yhteisvaikutuksia Stribild-valmisteen minkään aineosan kanssa ei ole tutkittu.	Stribild-valmisteen ja lovastatiinin ja simvastatiinin samanaikainen antaminen on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} ¹ -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos	Stribild-valmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskeva suositus
FOSFODIESTERAASI TYYPPI 5:N (PDE-5) ESTÄJÄT		
Sildenafil Tadalafil Vardenafiili	Yhteisvaikutuksia Stribild-valmisteen minkään aineosan kanssa ei ole tutkittu. PDE-5 -estäjät metaboloituvat pääasiassa CYP3A-entsyymien kautta. Samanaikainen antaminen Stribild-valmisteen kanssa saattaa johtaa sildenafiliin ja tadalafiilin suurentuneisiin pitoisuuksiin plasmassa, mikä saattaa johtaa PDE-5:n estäjiin liittyviin haittavaikutuksiin.	Stribild-valmisteen ja sildenafilin samanaikainen antaminen pulmonaalihypertension hoitamiseksi on vasta-aiheista. Annettaessa Stribild-valmistetta tadalafiilin kanssa pulmonaalihypertension hoitoon on noudatettava varovaisuutta, mukaan lukien annoksen pienentämisen harkitseminen. On suositeltavaa, että Stribild-valmisteen kanssa annetaan erektiohäiriöiden hoitoon enintään seuraavat kerta-annokset: sildenafilia enintään 25 mg 48 tunnin aikana, vardenafiilia enintään 2,5 mg 72 tunnin aikana tai tadalafiilia enintään 10 mg 72 tunnin aikana.
MASENNUSLÄÄKKEET		
Essitaloprami Tratsodoni	Yhteisvaikutuksia Stribild-valmisteen minkään aineosan kanssa ei ole tutkittu. Tratsodonin pitoisuudet voivat suurentua annettaessa samanaikaisesti kobisistaatin kanssa.	On suositeltavaa titrata masennuslääkkeen annos varovasti ja tarkkailla sen vastetta.
IMMUUNISALPAAJAT		
Siklosporiini Sirolimuusi Takrolimuusi	Yhteisvaikutuksia Stribild-valmisteen minkään aineosan kanssa ei ole tutkittu. Näiden immuunisalpaajien pitoisuudet voivat suurentua, kun niitä annetaan samanaikaisesti kobisistaatin kanssa.	Hoidon seuranta suositellaan annettaessa samanaikaisesti Stribild-valmistettä.
SEDATIIVIT/UNILÄÄKKEET		
Buspironi Kloratsepaatti Diatsepaami Estatsolaami Fluratsopaami Suun kautta annettava midatsolaami Triatsolaami Tsolpideemi	Yhteisvaikutuksia Stribild-valmisteen minkään aineosan kanssa ei ole tutkittu. Midatsolaami ja triatsolaami metaboloituvat suurelta osin CYP3A:n kautta. Antaminen samanaikaisesti Stribild-valmisteen kanssa saattaa johtaa näiden lääkkeiden kohonneisiin pitoisuuksiin plasmassa, mikä liitetään vakavien ja/tai hengenvaarallisten reaktioiden mahdollisuuteen.	Stribild-valmisteen ja suun kautta annettavan midatsolaamin ja triatsolaamin antaminen samanaikaisesti on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Annettaessa muiden sedatiivien/unilääkkeiden kanssa annoksen pienentäminen voi olla tarpeen ja pitoisuuden tarkkailu on suositeltavaa.

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} ¹ -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos	Stribild-valmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskeva suositus
KIHTILÄÄKKEET		
Kolkisiini	Yhteisvaikutuksia Stribild-valmisteen minkään aineosan kanssa ei ole tutkittu. Antaminen samanaikaisesti Stribild-valmisteen kanssa voi johtaa tämän lääkkeen kohonneisiin pitoisuuksiin plasmassa.	Kolkisiinin annoksia on ehkä pienennettävä. Stribild-valmistetta ei saa antaa samanaikaisesti kolkisiinin kanssa potilaille, joilla on heikentynyt munuaisten tai maksan toiminta.

N/A = ei oleellinen

EL = ei laskettu

¹ Kun tietoja lääkkeiden yhteisvaikutustutkimuksista on käytettävissä.

² Tutkimuksissa käytettiin ritonaviirillä tehostettua elvitegraviiria.

³ Nämä ovat kyseisen luokan lääkkeitä, joissa samanlaiset yhteisvaikutukset voidaan ennustaa.

⁴ Tutkimus suoritettiin Stribild-valmistetta käyttäen.

⁵ Sofosbuviriin tärkein verenkierrossa oleva metaboliitti.

⁶ Tutkimus, joka toteutettiin ylimääräisellä 100 mg:n voksilapreviiriannoksella, jotta saavutettaisiin hepatiitti C -virusinfektiota sairastavilla potilailla odotettavissa olevat voksilapreviirialistukset.

⁷ Tutkimus, joka toteutettiin emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin + darunaviirin (800 mg) + ritonaviirin (100 mg) yhdistelmällä.

⁸ Tutkimus, joka toteutettiin kiinteäannoksisen elvitegraviirin, kobisistaatin, emtrisitabiinin ja tenofoviirialafenamidin yhdistelmätabletilta.

Muilla lääkevalmisteilla tehdyt tutkimukset

Stribild-valmisteen ainesosilla tehtyjen lääkeyhteisvaikutustutkimusten perusteella kliinisesti merkittäviä lääkeyhteisvaikutuksia ei ole havaittu eikä niitä uskota ilmenevän Stribild-valmisteen ja seuraavien lääkevalmisteiden ainesosien välillä: entekaviiri, famsikloviiri, famotidiini, omepratsoli, ribaviiri ja sertraliini.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevat naiset / ehkäisy miehille ja naisille

Stribild-valmisteen käytön aikana on käytettävä tehokasta ehkäisyä (ks. kohta 4.5).

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja (alle 300 raskaudesta) Stribild-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille. Laajat tiedot (yli 1 000 raskaudesta) emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin käytöstä raskaana olevien naisten hoidossa eivät kuitenkaan viittaa epämuodostumia aiheuttavaan, fetaaliseen tai neonataliseen toksisuuteen.

Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

On osoitettu, että hoito kobisistaatilla ja elvitegraviirilla toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana johtaa pienentyneeseen elvitegraviirialistukseen (ks. kohta 5.2). Kobisistaattipitoisuus pienenee eikä sen aikaansaama tehostava vaikutus ole välttämättä riittävä. Merkittävä elvitegraviirialistuksen pieneminen saattaa johtaa virologiseen epäonnistumiseen ja äidistä lapsen tapahtuvan HIV-tartunnan suurentuneeseen riskiin. Sen vuoksi Stribild-hoitoa ei saa aloittaa raskauden aikana, ja Stribild-hoidon aikana raskaaksi tuleva nainen on siirrettävä saamaan vaihtoehtoista hoitoa (ks. kohta 4.4).

Imetys

Ei tiedetä, erittykö elvitegraviiri tai kobisistaatti ihmisen rintamaitoon. Emtrisitabiinin ja tenofoviirin on osoitettu erittyvän ihmisen rintamaitoon. Eläinkokeissa on havaittu, että elvitegraviiri, kobisistaatti ja tenofoviiri erittyvät rintamaitoon. Ei ole riittävästi tietoja elvitegraviirin, kobisistaatin, emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin vaikutuksista vastasyntyneeseen/imeväiseen. Sen vuoksi Stribild-valmistetta ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana.

On suositeltavaa, etteivät HIV-tartunnan saaneet naiset imetä lapsiaan, jotta vältettäisiin HIV:n tarttuminen lapseen.

Hedelmällisyys

Tietoja Stribild-valmisteen vaikutuksesta ihmisten hedelmällisyyteen ei ole saatavilla. Eläinkokeissa ei ole havaittu elvitegraviirin, kobisistaatin, emtrisitabiinin tai tenofoviiridisoproksiilin haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Stribild-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Potilaille tulee kuitenkin kertoa, että huimausta, uupumusta ja unettomuutta on raportoitu Stribild-hoidon aikana.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Useimmin raportoituja haittavaikutuksia, joiden oletettiin mahdollisesti tai todennäköisesti liittyneen Stribild-valmisteseen kliinisissä tutkimuksissa 144 viikon aikana aikuisilla potilailla, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet hoitoa, olivat pahoinvointi (16 %) ja ripuli (12 %).

Useimmin raportoituja Stribild-valmisteen haittavaikutuksia kliinisissä tutkimuksissa 48 viikon aikana aikuisilla potilailla, joilla oli saavutettu virologinen vaste, olivat pahoinvointi (3–5 %) ja uupumus (6 %).

Tenofoviiridisoproksiilia saavilla potilailla on harvoin raportoitu heikentynyttä munuaisten toimintaa ja munuaisten vajaatoimintaa sekä melko harvoin proksimaalista tubulopatiaa (mukaan lukien Fanconin oireyhtymä), joka johtaa joskus luostumuutoksiin (myötävaikuttavat harvoin murtumiin). Munuaisten toiminnan seuranta suositellaan Stribild-valmistetta saavilla potilailla (ks. kohta 4.4).

Stribild-hoidon lopettamiseen saattaa liittyä hepatiitin vakava akuutti paheneminen potilailla, joilla on samanaikaisesti HIV- ja HBV-infektio (ks. kohta 4.4).

Haittavaikutustaulukko

Faasin 3 kliinisissä tutkimuksissa GS-US-236-0102 ja GS-US-236-0103 todetut, Stribild-valmisteseen liittyvät haittavaikutukset sekä kliinisiin tutkimuksiin ja markkinoille tulon jälkeisiin kokemuksiin perustuvat emtrisitabiini- ja tenofoviiridisoproksiilihoitoon liittyvät haittavaikutukset, kun näitä lääkkeitä on käytetty muiden antiretroviraalisten lääkkeiden kanssa, on luetteloitu seuraavassa taulukossa 2 elinjärjestelmien ja korkeimman havaitun esiintyvyyden mukaan. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Esiintyvyys on jaettu hyvin yleisiin ($\geq 1/10$), yleisiin ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaisiin ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$) tai harvinaisiin ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$).

Taulukko 2: Taulukkoyhteenveto Stribild-valmisteseen liitetyistä haittavaikutuksista perustuen faasin 3 tutkimuksista GS-US-236-0102 ja GS-US-236-0103 saatuihin kokemuksiin ja emtrisitabiini- ja tenofoviiridisoproksiilihoitoon liitetyistä haittavaikutuksista perustuen kliinisistä tutkimuksista saatuihin ja markkinoille tulon jälkeisiin kokemuksiin, kun näitä lääkkeitä on käytetty muiden antiretroviraalisten lääkkeiden kanssa

Esiintyvyys	Haittavaikutus
<i>Veri ja imukudos:</i>	
Yleiset:	neutropenia ¹
Melko harvinaiset:	anemia ^{1,2}
<i>Immuunijärjestelmä:</i>	
Yleiset:	allerginen reaktio ¹
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus:</i>	
Hyvin yleiset:	hypofosfatemia ^{1,3}
Yleiset:	hyperglykemia ¹ , hypertriglyseridemia ¹ , ruokahalun väheneminen
Melko harvinaiset:	hypokalemia ^{1,3}
Harvinaiset:	maitohappoasidoosi ¹
<i>Psyykkiset häiriöt:</i>	
Yleiset:	unettomuus, epänormaali unet
Melko harvinaiset:	itsemurha-ajatukset ja itsemurhayritykset (potilailla, joilla on ollut masennusta tai psyykinen sairaus), masennus
<i>Hermosto:</i>	
Hyvin yleiset:	päänsärky, huimaus
<i>Ruoansulatuselimistö:</i>	
Hyvin yleiset:	ripuli, oksentelu, pahoinvointi
Yleiset:	kohonnut amylaasi, mukaan lukien kohonnut haiman amylaasi ¹ , kohonnut seerumin lipaasi ¹ , vatsakipu, dyspepsia, ummetus, vatsan pingotus ¹ , ilmavaivat
Melko harvinaiset:	haimatulehdus ¹
<i>Maksa ja sappi:</i>	
Yleiset:	kohonneet transaminaasiarvot ¹ , hyperbilirubinemia ¹
Harvinaiset:	maksasteatoosi ¹ , hepatiitti ¹
<i>Iho ja ihonalainen kudos:</i>	
Hyvin yleiset:	ihottuma
Yleiset:	vesikulobulloosinen ihottuma ¹ , pustuloosinen ihottuma ¹ , makulopapulaarinen ihottuma ¹ , kutina ¹ , urtikaria ¹ , ihon värimuutokset (hyperpigmentaatio) ^{1,2}
Melko harvinaiset:	angioedeema ¹
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos:</i>	
Hyvin yleiset:	kohonnut kreatiiniakivaasi ¹
Yleiset:	luuntiheyden pieneneminen
Melko harvinaiset:	rabdomyolyysi ^{1,3} , lihasheikkous ^{1,3}
Harvinaiset:	osteomalasia (ilmenee luukipuna ja myötävaikuttaa harvoin murtumiin) ^{1,3,5} , myopatia ^{1,3}
<i>Munuaiset ja virtsatiet:</i>	
Yleiset:	veren kreatiniinitason nousu ⁴
Melko harvinaiset:	munuaisten vajaatoiminta ⁴ , proksimaalinen tubulopatia mukaan lukien hankittu Fanconin oireyhtymä ⁴ , proteinuria
Harvinaiset:	akuutti tubulusnefroosi ¹ , nefriitti (mukaan lukien akuutti interstitiaalinen nefriitti) ^{1,5} , nefrogeeninen diabetes insipidus ¹
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:</i>	
Hyvin yleiset:	astenia ¹
Yleiset:	kipu ¹ , uupumus

¹ Tätä haittavaikutusta ei havaittu Stribild-valmisteen faasin 3 kliinisissä tutkimuksissa, vaan se tunnistettiin emtrisitabiinin tai tenofoviiridisoproksiilin kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeisissä kokemuksissa, kun näitä lääkkeitä käytettiin muiden antiretroviraalisten lääkkeiden kanssa.

² Pediatrialla potilailla, joille annettiin emtrisitabiinia, esiintyi yleisesti anemiaa ja hyvin yleisesti ihon värimuutoksia (lisääntynyttä pigmentaatiota).

³ Tämä haittavaikutus saattaa esiintyä proksimaalisen tubulopatian seurauksena. Sen ei katsota olevan syy-yhteydessä tenofoviiridisoproksiiliin tämän sairauden puuttuessa.

⁴ Ks. lisätietoja kohdasta 4.8, Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus.

- ⁵ Tämä haittavaikutus on tunnistettu emtrisitabiinin tai tenofoviiridisoproksiilin markkinoilletulon jälkeisessä seurannassa, mutta sitä ei ole havaittu satunnaistetuissa kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa aikuisilla eikä pediatrialle HIV-potilaille tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa emtrisitabiinin osalta tai satunnaistetuissa kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa eikä tenofoviiridisoproksiilin laajennetun saatavuuden ohjelmassa tenofoviiridisoproksiilin osalta. Yleisyysluokka on päätelty tilastollisesta laskelmasta, joka perustui emtrisitabiilille satunnaistetuissa kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa altistuneiden potilaiden kokonaismäärälle (n = 1 563) ja tenofoviiridisoproksiilille satunnaistetuissa kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa ja laajennetun saatavuuden ohjelmassa altistuneiden potilaiden kokonaismäärälle (n = 7 319).

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Heikentynyt munuaisten toiminta

Proksimaalinen tubulopatia korjautui tai lieveni yleensä tenofoviiridisoproksiilin lopettamisen jälkeen. Joillakin potilailla kreatiniinin poistuman aleneminen ei kuitenkaan korjautunut kokonaan tenofoviiridisoproksiilin lopettamisesta huolimatta. Potilailla, joilla on heikentyneen munuaisten toiminnan riski (kuten potilaat, joilla on lähtötasolla munuaisten riskitekijöitä, edennyt HIV-infektio tai potilaat, jotka saavat samanaikaisesti nefrotoksisia lääkevalmisteita), on suurempi puutteellisesti korjautuvan munuaisten toiminnan riski tenofoviiridisoproksiilin lopettamisesta huolimatta (ks. kohta 4.4).

Stribild-valmisteella 144 viikon aikana tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa 13 (1,9 %) potilasta Stribild-ryhmästä (n = 701) ja 8 (2,3 %) potilasta ATV/r+FTC/tenofoviiridisoproksiiliryhmästä (n = 355), lopetti tutkimuslääkkeen käyttämisen munuaisiin liittyvän haittavaikutuksen vuoksi. Näistä lopettamisista Stribild-ryhmässä 7 ja ATV/r+FTC/tenofoviiridisoproksiiliryhmässä 1 tapahtui ensimmäisten 48 viikon aikana. Stribild-valmisteen yhteydessä havaitut munuaisiin liittyneet haittavaikutustyyppit olivat yhdenmukaiset aiempien tenofoviiridisoproksiilista saatujen kokemusten kanssa. Stribild-valmistetta saaneista neljällä (0,6 %) potilaalla ilmeni laboratoriokoetuloksia, jotka olivat yhdenmukaisia proksimaalisen tubulopatian kanssa, mikä johti Stribild-hoidon lopettamiseen ensimmäisten 48 viikon aikana. Viikon 48 ja viikon 144 väliseltä ajalta ei ilmoitettu lisää proksimaalisen tubulaarisen toimintahäiriön tapauksia. Kahdella näistä neljästä potilaasta oli heikentynyt munuaisten toiminta (ts. arvioitu kreatiniinin poistuma alle 70 ml/min) lähtötasossa. Näiden 4 potilaan laboratoriotulokset, joissa oli näyttöä proksimaalisesta tubulopatiasta, paranivat ilman kliinisiä seurauksia kun Stribild-hoito lopetettiin, mutta eivät korjaantuneet kokonaan kaikilla. ATV/r+FTC/tenofoviiridisoproksiilihoitoa saaneista kolmella (0,8 %) potilaalla ilmeni proksimaaliseen tubulaariseen toimintahäiriöön sopivia laboratoriolöydöksiä, mikä johti ATV/r+FTC/tenofoviiridisoproksiilihoidon lopettamiseen viikon 96 jälkeen (ks. kohta 4.4).

Stribild-valmisteen kobisistaatti-ainesosan on osoitettu pienentävän arvioitua kreatiniinin puhdistumaa estämällä kreatiniinin erittymistä munuaistiehyistä vaikuttamatta munuaisten glomerulusten toimintaan. Tutkimuksissa GS-US-236-0102 ja GS-US-236-0103 arvioidut kreatiniinin poistuman pienenemiset tapahtuivat Stribild-hoidon varhaisessa vaiheessa, minkä jälkeen pieneneminen stabiloitui. Glomerulussuodosnopeuden (eGFR) keskiarvon muutos laskettuna Cockcroft-Gaultin menetelmällä 144 hoitoviikon jälkeen oli $-14,0 \pm 16,6$ ml/min Stribild-hoidon osalta, $-1,9 \pm 17,9$ ml/min EFV/FTC/tenofoviiridisoproksiilihoidon osalta ja $-9,8 \pm 19,4$ ml/min ATV/r+FTC/tenofoviiridisoproksiilihoidon osalta.

Maitohappoasidoosi

Maitohappoasidoositapauksia on raportoitu, kun tenofoviiridisoproksiilia on käytetty yksinään tai yhdessä muiden antiretroviraalisten lääkkeiden kanssa. Potilailla, joilla on altistavia tekijöitä, kuten potilailla, joilla on dekompensoitu maksasairaus, tai potilailla, jotka saavat samanaikaisesti lääkkeitä, joiden tiedetään aiheuttavan maitohappoasidoosia, on suurentunut vaikea-asteisen, jopa kuolemaan johtavan, maitohappoasidoosin riski tenofoviiridisoproksiilihoidon aikana.

Metaboliset parametrit

Paino sekä veren lipidi- ja glukoosiarvot saattavat nousta antiretroviraalisen hoidon aikana (ks. kohta 4.4).

Immuunireaktivaatio-oireyhtymä

Vaikeaa immuunikatoa sairastavilla HIV-infektioituneilla potilailla voi CART-hoidon aloitus laukaista piilevän opportunisti-infektion. Myös autoimmuunihäiriöitä (kuten Gravesin tautia ja autoimmuunihepatiittia) on raportoitu esiintyvän; raportoitu alkamisajankohta kuitenkin vaihtelee ja tapahtumat saattavat ilmetä useamman kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta (ks. kohta 4.4).

Osteonekroosi

Osteonekroositapauksia on esiintynyt erityisesti potilailla, joilla on yleisesti tunnettuja riskitekijöitä, edennyt HIV-infektio tai pitkäaikainen CART-hoito. Tapausten esiintymistiheys on tuntematon (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Tutkimukset Stribild-valmisteella

Stribild-valmisteen turvallisuutta arvioitiin 48 viikon ajan avoimessa kliinisessä tutkimuksessa (GS-US-236-0112, ks. kohta 5.1), jossa valmistetta annettiin 50 HIV-1-infektiota sairastavalle vähintään 12-vuotiaalle ja alle 18-vuotiaalle pediatriselle potilaalle, jotka eivät olleet saaneet aiemmin hoitoa. Tässä tutkimuksessa Stribild-valmisteen turvallisuusprofiili oli samankaltainen kuin aikuisilla (ks. kohta 4.8, *Taulukkoyhteenveto haittavaikutuksista*). 50 pediatrisella potilaalla, jotka saivat Stribild-valmistetta, keskimääräinen luuntiheys suureni lähtötasosta viikolle 48: +0,68 % lannerangassa ja +0,77 % koko kehossa päätä lukuun ottamatta. Keskimääräiset luuntiheyden Z-lukujen muutokset (korjattu pituuden ja iän suhteen) lähtötasosta olivat viikon 48 kohdalla -0,09 lannerangassa ja -0,12 koko kehossa päätä lukuun ottamatta.

Tutkimukset emtrisitabiinilla

Emtrisitabiiniin liittyvien haittavaikutusten arviointi perustuu kolmesta pediatrisesta tutkimuksesta saatuihin kokemuksiin (n = 169). Näihin tutkimuksiin osallistui 4 kuukauden – 18 vuoden ikäisiä pediatrisia potilaita, joilla oli HIV-infektio ja jotka joko eivät olleet aiemmin saaneet hoitoa (n = 123) tai olivat saaneet aiemmin hoitoa (n = 46). Tutkittaville annettiin emtrisitabiinia yhdistelmänä muiden antiretroviraalisten lääkeaineiden kanssa. Aikuisilla raportoitujen haittavaikutusten lisäksi pediatrien potilaiden kliinisissä tutkimuksissa ilmeni useammin anemiasia (9,5 %) ja ihon värimuutoksia (31,8 %) verrattuna aikuisiin (ks. kohta 4.8, *Taulukkoyhteenveto haittavaikutuksista*).

Tutkimukset tenofoviiridisoproksiililla

Tenofoviiridisoproksiiliin liittyvien haittavaikutusten arviointi perustuu kahteen satunnaistettuun tutkimukseen (tutkimuksiin GS-US-104-0321 ja GS-US-104-0352), joihin osallistui 184 pediatrista potilasta, joilla oli HIV-1-infektio (vähintään 2-vuotiaita ja alle 18-vuotiaita). Tutkittaville annettiin 48 viikon ajan tenofoviiridisoproksiilia (n = 93) tai lumelääkettä / aktiivista vertailuvalmistetta (n = 91) yhdistelmänä muiden antiretroviraalisten lääkeaineiden kanssa (ks. kohta 5.1).

Tenofoviiridisoproksiilihoitoa saaneilla pediatrisilla potilailla havaitut haittavaikutukset olivat yhdenmukaisia tenofoviiridisoproksiilia koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa aikuisilla havaittujen haittavaikutusten kanssa (ks. kohta 4.8, *Taulukkoyhteenveto haittavaikutuksista* ja kohta 5.1).

Luuntiheyden pienenemistä on raportoitu pediatrisilla potilailla. HIV-1-infektiota sairastavilla nuorilla (vähintään 12-vuotiailla ja alle 18-vuotiailla) havaitut keskimääräiset luuntiheyden Z-luvut olivat tenofoviiridisoproksiilia saaneilla tutkittavilla pienemmät kuin lumelääkettä saaneilla tutkittavilla. HIV-1-infektiota sairastavilla lapsilla (2–15-vuotiailla) havaitut keskimääräiset luuntiheyden Z-luvut olivat tenofoviiridisoproksiiliin vaihtaneilla tutkittavilla pienemmät kuin tutkittavilla, jotka pysyivät stavudiinia tai tsidovudiinia sisältävässä hoito-ohjelmassa (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

GS-US-104-0352-tutkimuksessa tenofoviiridisoproksiilia annettiin 331 viikon ajan (mediaaniaika) 89 pediatriselle potilaalle, joiden mediaani-ikä oli 7 vuotta (vaihteluväli 2–15 vuotta). Kahdeksalla potilaalla 89 potilaasta (9,0 %) tutkimuslääkehoito keskeytettiin munuaisiin kohdistuvien haittavaikutusten vuoksi. Viidellä tutkittavalla (5,6 %) ilmeni laboratoriolöydöksiä, jotka kliinisesti viittasivat proksimaaliseen tubulopatiaan. Heistä neljä keskeytti tenofoviiridisoproksiilihoidon. Seitsemän potilaan glomerulusten laskennallisen suodatusnopeuden (eGFR) arvot olivat

70–90 ml/min/1,73 m². Näistä potilaista kolmella eGFR laski hoidon aikana kliinisesti merkittävästi ja parani sen jälkeen, kun tenofoviiridisproksiilin käyttö keskeytettiin.

Saatavissa olevat turvallisuustiedot ovat riittämättömät alle 12-vuotiaiden lasten osalta. Stribild-valmistetta ei suositella näille potilaille (ks. kohta 4.2).

Muut erityisryhmät

Potilaat, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta

Koska tenofoviiridisproksiili saattaa aiheuttaa munuaistoksisuutta, munuaisten toiminnan tarkkaa seuraamista suositellaan kaikilla Stribild-valmisteella hoidettavilla aikuisilla, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.2). Stribild-valmisteen käyttöä ei suositella pediatriksille potilaille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Hepatiitin paheneminen hoidon lopettamisen jälkeen

Potilailla, joilla on samanaikaisesti HIV- ja HBV-infektio, on todettu kliinistä ja laboratoriokokeisiin perustuvaa näyttöä hepatiitista hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksessa potilaita on seurattava myrkytysoireiden suhteen (ks. kohta 4.8) ja tarvittaessa heille on aloitettava tavanomainen tukihoito.

Stribild-valmisteen yliannostukselle ei ole erityistä vastalääkettä. Koska elvitegraviiri ja kobisistaatti sitoutuvat voimakkaasti plasman proteiineihin, on epätodennäköistä, että elvitegraviiri ja kobisistaatti olisivat merkittävästi poistettavissa hemodialyysillä tai peritoneaalidialyysillä. Korkeintaan 30 % emtrisitabiiniannoksesta ja noin 10 % tenofoviiriannoksesta on poistettavissa hemodialyysillä. Emtrisitabiinin tai tenofoviirin poistumisesta peritoneaalidialyysillä ei ole tietoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset viruslääkkeet; HIV-infektion hoitoon tarkoitetut viruslääkkeiden yhdistelmävalmisteet. ATC-koodi: J05AR09

Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

Elvitegraviiri on HIV-1-integraasisäikeen siirron estäjä (INSTI). Integraasi on HIV-1-viruksen koodaama entsyymi, jota tarvitaan viruksen replikaatiossa. Integraasin estäminen estää HIV-1-viruksen DNA:n tunkeutumisen isäntäsolun genomin DNA:han, salvaten HIV-1-proviruksen muodostumisen ja virusinfektion leviämisen.

Kobisistaatti on valikoiva, mekanismiin perustuva CYP3A-alaryhmän P450-sytokromien estäjä. Kun kobisistaatti estää CYP3A-välitteistä aineenvaihduntaa, CYP3A-substraattien systeeminen altistus paranee. Tällainen substraatti on esimerkiksi elvitegraviiri, jonka hyötyosuus on pieni ja jonka puoliintumisaikaa CYP3A:n välityksellä tapahtuva metabolia lyhentää.

Emtrisitabiini on sytidiinin nukleosidianalogi. Tenofoviiridisoproksiili muuntuu *in vivo* tenofoviiriksi, joka on adenosiinimonofosfaatin nukleosidimonofosfaatti(nukleotidi)-analogi. Sekä emtrisitabiini että tenofoviiri tehoavat spesifisesti ihmisen immuunikatovirukseen (HIV-1 ja HIV-2) ja hepatiitti B -virukseen.

Solun entsyymit fosforyloivat emtrisitabiinin emtrisitabiinitrifosfaatiksi ja tenofoviirin tenofoviiridifosfaatiksi. *In vitro* -tutkimuksissa sekä emtrisitabiinin että tenofoviirin on todettu fosforyloituvan täysin niiden ollessa samanaikaisesti soluissa. Emtrisitabiinitrifosfaatti ja tenofoviiridifosfaatti estävät kilpailevasti HIV-1:n käänteiskopioijaentsyymien, jonka seurauksena DNA-ketju päättyy.

Sekä emtrisitabiinitrifosfaatti että tenofoviiridifosfaatti ovat nisäkkäiden DNA-polymeraasien heikkoja estäjiä eikä mitokondriotoksisuutta ole todettu *in vitro* eikä *in vivo*.

Antiviraalinen aktiivisuus *in vitro*

Kahden lääkkeen yhdistelmät ja elvitegraviirin, emtrisitabiinin ja tenofoviirin kolmoisyhdistelmä ovat osoittaneet synergeettistä aktiivisuutta soluviljelmässä. Antiviraalinen synergia säilyi elvitegraviirin, emtrisitabiinin ja tenofoviirin osalta, kun niitä testattiin kobisistaatin yhteydessä. Millään näistä yhdistelmistä ei havaittu antagonismia.

Elvitegraviirin antiviraalinen aktiivisuus HIV-1:n laboratorio- ja kliinisiin isolaatteihin arvioitiin lymfoblastoidisoluliuissa, monosyytti-/makrofagisoluliuissa ja ääreisveren lymfosyyteissä, ja 50 %:n tehoavan pitoisuuden (EC₅₀) arvot vaihtelivat välillä 0,02-1,7 nM. Elvitegraviirilla todettiin olevan antiviraalista aktiivisuutta soluviljelyssä HIV-1:n haaroihin A, B, C, D, E, F, G ja O (EC₅₀-arvot vaihtelivat välillä 0,1-1,3 nM) ja aktiivisuutta HIV-2-virusta vastaan (EC₅₀ oli 0,53 nM).

Kobisistaatilla ei ole havaittavaa aktiivisuutta HIV-virusta vastaan, eikä se estä tai tehosta elvitegraviirin, emtrisitabiinin tai tenofoviirin antiviraalista vaikutusta.

Emtrisitabiinin antiviraalinen aktiivisuus HIV-1:n laboratorio- ja kliinisiin isolaatteihin arvioitiin lymfoblastoidisolulinjoissa, MAGI-CCR5-solulinjassa ja ääreisveren mononukleaarisisissa soluissa. Emtrisitabiinin EC₅₀-arvot vaihtelivat välillä 0,0013-0,64 µM. Emtrisitabiinilla todettiin olevan antiviraalista aktiivisuutta soluviljelyssä HIV-1:n haaroihin A, B, C, D, E, F ja G (EC₅₀-arvot vaihtelivat välillä 0,007-0,075 µM), ja sillä ilmeni kantakohtaista aktiivisuutta HIV-2:een (EC₅₀-arvot vaihtelivat välillä 0,007-1,5 µM).

Tenofoviirin antiviraalinen aktiivisuus HIV-1:n laboratorio- ja kliinisiin isolaatteihin arvioitiin lymfoblastoidisolulinjoissa, primaareissa monosyytti-/makrofagisoluliuissa ja ääreisveren lymfosyyteissä. Tenofoviirin EC₅₀-arvot vaihtelivat välillä 0,04-8,5 µM. Tenofoviirilla todettiin olevan antiviraalista aktiivisuutta soluviljelyssä HIV-1:n haaroihin A, B, C, D, E, F, G ja O (EC₅₀ -arvot vaihtelivat välillä 0,5-2,2 µM) ja kantakohtaista aktiivisuutta HIV-2:een (EC₅₀-arvot vaihtelivat välillä 1,6-5,5 µM).

Resistenssi

Soluviljelyssä

Resistenssiä emtrisitabiinille tai tenofoviirille on todettu *in vitro* ja joiltakin potilailta HIV-1-viruksessa käänteiskopioijaentsyymien emtrisitabiiniresistenssiin johtavan M184V- tai M184I-substituution tai käänteiskopioijaentsyymien tenofoviiriresistenssiin johtavan K65R-substituution kehittymisen seurauksena. Lisäksi HIV-1-viruksessa käänteiskopioijaentsyymien K70E-substituutio on valikoitu kliinisesti tenofoviiridisoproksiililla ja se aiheuttaa alhaisen alentuneen herkkyuden abakaviirille, emtrisitabiinille, tenofoviirille ja lamivudiinille.

Emtrisitabiinille resistentit virukset, joissa oli M184V/I-substituutio, olivat ristiresistenttejä lamivudiinille, mutta ne säilyttivät herkkyytensä didanosiinille, stavudiinille, tenofoviirille ja tsidovudiinille. K65R-substituutio voidaan valikoida myös abakaviirilla, stavudiinilla tai didanosiinilla.

ja se aiheuttaa alentuneen herkkyuden näille lääkeaineille sekä lamivudiinille, emtrisitabiinille ja tenofoviirille. Tenofoviiridisoproksiilia tulee välttää potilailla, joilla on HIV-1, johon liittyy K65R-substituutio.

Potilailla HIV-1:n, joka ilmensi vähintään kolmea tymidiinianalogiin liittyvää mutaatiota (*Thymidine-analogue Associated Mutations*, TAMs), joissa oli joko M41L- tai L210W-käänteiskopioijaentsyymimutaatio, herkkyys tenofoviiridisoproksiilille oli heikentynyt.

HIV-1 -isolaatteja, joiden herkkyys elvitegraviirille on heikentynyt, on valittu soluviljelyssä. Heikentynyt herkkyys elvitegraviirille liittyi yleisimmin integraasisubstituutioihin T66I, E92Q ja Q148R. Muita soluviljelyvalinnassa havaittuja integraasisubstituutioita olivat mm. H51Y, F121Y, S147G, S153Y, E157Q ja R263K. Raltegraviirin valitsevat substituutiot T66A/K, Q148H/K ja N155H sisältämä HIV-1 osoitti ristiresistenssiä elvitegraviirille. Raltegraviiriin/elvitegraviiriin liittyvät primaarimutaatiot eivät yksittäisinä mutaatioina vaikuta dolutegraviiriherkkyyteen *in vitro*, eikä siitäkään, että läsnä on lisäksi sekundaarimutaatioita (Q148-mutaatioita lukuun ottamatta), seuraava merkittäviä kerrannaismuutoksia kohdennetuilla mutanteilla tehtävissä kokeissa.

HIV-1-viruksessa ei voida osoittaa mitään kobisistaasiresistenssin kehittymistä *in vitro*, koska siltä puuttuu antiviraalinen aktiivisuus.

Merkittävää ristiresistenssiä havaittiin useimpien elvitegraviirille resistenttien HIV-1-isolaattien ja raltegraviirin välillä, ja emtrisitabiinille resistenttien isolaattien ja lamivudiinin välillä. Niiden potilaiden, joilla Stribild-hoito oli epäonnistunut ja joilla oli HIV-1 ja joilla oli ilmennyt resistenssiä Stribild-valmisteelle, substituutioihin liittyi virus, joka säilyi herkkänä kaikille proteaasin estäjille, NNRTI-lääkkeille ja useimmille muille NRTI-lääkkeille.

Potilailla, jotka eivät ole aiemmin saaneet hoitoa

Yhdistetyssä analyysissä potilailla, joita ei ollut aiemmin hoidettu antiretroviraalisilla lääkkeillä ja jotka saivat Stribild-hoitoa faasin 3 tutkimuksissa GS-US-236-0102 ja GS-US-236-0103 viikolle 144 asti, tehtiin genotyypin määrittäminen plasman HIV-1-isolaateista kaikilta potilailta, joilla oli vahvistettu virologinen epäonnistuminen tai joiden HIV-1 RNA -arvo oli > 400 kopiota/ml virologisen epäonnistumisen hetkellä, viikolla 48, viikolla 96, viikolla 144 tai tutkimuslääkkeen käytön ennen aikaisella lopettamisen hetkellä. Yhden tai useamman primaarisen elvitegraviiri-, emtrisitabiini- tai tenofoviiriresistenssiin liittyvän substituution kehittyminen havaittiin viikolla 144 kahdeksallatoista 42 potilaasta, joilla oli arvioitavia genotyyppisiä tietoja, pareiksi järjestetyistä lähtötason ja epäonnistuneen Stribild-hoidon isolaateista (2,6 %, 18/701 potilasta). Niistä 18 potilaasta, joille kehittyi virusresistenssiä, 13 tapausta ilmeni viikkoon 48 mennessä, 3 ilmeni viikkojen 48 ja 96 välillä ja 2 ilmeni viikkojen 96 ja 144 välillä. Ilmaantuneet substituutiot olivat M184V/I (n = 17) ja K65R (n = 5) käänteiskopioijaentsyymissä ja E92Q (n = 9), N155H (n = 5), Q148R (n = 3), T66I (n = 2) ja T97A (n = 1) integraasissa. Muita esiintyneitä integraasin substituutioita primaarisen INSTI-resistenssisubstituution lisäksi olivat H51Y, L68V, G140C, S153A, E157Q ja G163R, jotka kukin esiintyivät yksittäisessä tapauksessa. Useimmilla potilailla, joilla kehittyi resistenssisubstituutioita elvitegraviirille, kehittyi resistenssisubstituutioita sekä emtrisitabiinille että elvitegraviirille. Resistenssianalyysipopulaatioon kuuluvien potilaiden isolaattien fenotyyppisissä analyyseissä 13 potilaalla (31 %:lla) oli HIV-1-isolaatteja, joiden herkkyys elvitegraviirille oli heikentynyt, 17 potilaalla (40 %:lla) herkkyys emtrisitabiinille oli heikentynyt ja 2 potilaalla (5 %:lla) herkkyys tenofoviirille oli heikentynyt.

GS-US-236-0103-tutkimuksessa 27:llä Stribild-valmisteella hoidetulla potilaalla oli HIV-1-isolaatteja, joissa oli NNRTI-lääkkeisiin liittyvä K103N-substituutio käänteiskopioijaentsyymissä lähtötasossa, virologinen onnistuminen (82 % viikolla 144) oli samanlainen kuin koko tutkimuspopulaatiossa (78 %), eikä heidän HIV-1-isolaateissaan ilmennyt resistenssiä elvitegraviirille, emtrisitabiinille tai tenofoviirille.

Potilailla, joilla oli saavutettu virologinen vaste

Stribild-valmisteelle ei ilmennyt resistenssiä kliinisissä tutkimuksissa potilailla, joilla oli saavutettu virologinen vaste ja jotka vaihtoivat Stribild-valmisteeseen ritonaviirilla tehostettua proteaasin estäjää

(PI+RTV) (tutkimus GS-US-236-0115), NNRTI-lääkettä (tutkimus GS-US-236-0121) tai raltegraviiria (RAL) (tutkimus GS-US-236-0123) sisältävästä hoito-ohjelmasta.

Näihin tutkimuksiin osallistuneista potilaista 20 potilaalla, jotka vaihtoivat Stribild-valmisteseen, oli NNRTI-lääkkeisiin liittyvä K103N-substituutio historianmukaisessa genotyypissään ennen ensimmäisen antiretroviraalisen lääkityksen aloittamista. Näistä 20 potilaasta 18:lla virologinen vaste säilyi viikon 48 loppuun saakka. Tutkimussuunnitelman sääntöjen rikkomisen vuoksi kaksi potilasta, joilla oli historianmukainen K103N-substituutio, lopettivat hoidon varhain HIV-1 RNA-viruskuorman ollessa < 50 kopiota/ml.

Kliininen kokemus

Stribild-valmisteen teho aikuisilla potilailla, joilla oli HIV-1-infektio ja jotka eivät olleet aiemmin saaneet hoitoa, perustuu kahden satunnaistetun aktiivisella vertailuvalmisteella kontrolloidun faasin 3 kaksoissokkoutetun tutkimuksen GS-US-236-0102 ja GS-US-236-0103 (n = 1 408) 144 viikon tietojen perusteella tehtyihin analyysihin. Stribild-valmisteen teho aikuisilla potilailla, jolla oli HIV-1-infektio ja joilla oli saavutettu virologinen vaste, perustuu kahdesta avoimesta satunnaistetusta tutkimuksesta (GS-US-236-0115 ja GS-US-236-0121) ja yhdestä yhdelle ryhmälle tehdystä avoimesta tutkimuksesta (GS-US-236-0123) saatujen 48 viikon tietojen perusteella tehtyihin analyysihin (n = 910; 628 sai Stribild-valmistetta).

Aikuiset potilaat, joilla oli HIV-1-infektio ja jotka eivät olleet aiemmin saaneet hoitoa

GS-US-236-0102-tutkimuksessa aikuispotilaille, joilla oli HIV-1-infektio ja joita ei ollut aiemmin hoidettu antiretroviraalisilla lääkkeillä, annettiin kerran päivässä Stribild-hoitoa tai kerran päivässä hoitoa, joka koostui kiinteäannoksisesta EFV/FTC/tenofoviiridisoproksiiliyhdistelmästä.

GS-US-236-0103-tutkimuksessa aikuispotilaille, joilla oli HIV-1-infektio ja joita ei ollut aiemmin hoidettu antiretroviraalisilla lääkkeillä, annettiin kerran päivässä Stribild-hoitoa tai hoitoa, joka koostui ritonaviirilla tehostetusta atatsanaviirista (ATV/r) ja kiinteäannoksisesta emtritsitabiini (FTC)/tenofoviiridisoproksiiliyhdistelmästä. 48. viikolla virologinen vaste arvioitiin molempien tutkimusten molemmissa hoitoryhmissä. Virologiseksi vasteeksi määriteltiin mittauskynnyksen alapuolella olevan viruskuorman (< 50 HIV-1 RNA -kopiota/ml, snapshot-analyysi) saavuttaminen.

Molempien tutkimusten (GS-US-236-0102 ja GS-US-236-0103) ominaisuudet lähtötasossa esitetään taulukossa 3 ja hoidon tulokset taulukossa 4.

Taulukko 3: Aikuispotilaiden, jotka eivät olleet aiemmin saaneet antiretroviraalista hoitoa ja joilla oli HIV-1-infektio, demografiset ja lähtötason ominaisuudet tutkimuksissa GS-US-236-0102 ja GS-US-236-0103

	Tutkimus GS-US-236-0102		Tutkimus GS-US-236-0103	
	Stribild n = 348	EFV/FTC/ tenofoviiri- disoproksiili n = 352	Stribild n = 353	ATV/r + FTC/ tenofoviiri- disoproksiili n = 355
Demografiset ominaisuudet				
Keskimääräinen ikä, vuotta (vaihteluväli)	38,0 (18-67)		38,0 (19-72)	
Sukupuoli				
Mies	89 %		90 %	
Nainen	11 %		10 %	
Syntyperä				
Valkoihoinen	63 %		74 %	
Musta/afrikkalais- amerikkalainen	28 %		17 %	
Aasialainen	2 %		5 %	
Muu	7 %		4 %	
Sairauden ominaisuudet lähtötasossa ^a				
Keskimääräinen lähtötason plasma HIV-1 RNA (vaihteluväli) log ₁₀ kopiota/ml	4,8 (2,6-6,5)		4,8 (1,7-6,6)	
Niiden potilaiden prosenttiosuus, joilla viruskuorma > 100 000 kopiota/ml	33		40	
Keskimääräinen lähtötason CD4+ -solumäärä (vaihteluväli), x 10 ⁶ solua/l	386 (3-1, 348)		370 (5-1, 132)	
Niiden potilaiden prosenttiosuus, joilla CD4+ -solumäärä < 200 solua/mm ³	13		13	

a Potilaat stratifioitiin molemmissa tutkimuksissa lähtötason HIV-1 RNA -arvon mukaan

Taulukko 4: Tutkimusten GS-US-236-0102 ja GS-US-236-0103 satunnaistetun hoidon virologinen lopputulos viikolla 48 (snapshot-analyysi)^a ja viikolla 144^b

	Viikko 48				Viikko 144			
	Tutkimus GS-US-236-0102		Tutkimus GS-US-236-0103		Tutkimus GS-US-236-0102		Tutkimus GS-US-236-0103	
	Stribild n = 348	EFV/ FTC/ tenofoviirid isoproksiili n = 352	Stribild n = 353	ATV/r + FTC/ tenofoviirid isoproksiili n = 355	Stribild n = 348	EFV/ FTC/ tenofoviirid isoproksiili n = 352	Stribild n = 353	ATV/r + FTC/ tenofoviirid isoproksiili n = 355
Virologinen onnistuminen HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml	88 %	84 %	90 %	87 %	80 %	75 %	78 %	75 %
Hoitojen välinen ero	3,6 % (95 %:n luottamusväli = -1,6 %, 8,8 %)		3,0 % (95 %:n luottamusväli = -1,9 %, 7,8 %)		4,9 % (95 %:n luottamusväli = -1,3 %, 11,1 %)		3,1 % (95 %:n luottamusväli = -3,2 %, 9,4 %)	
Virologinen epäonnistuminen^c	7 %	7 %	5 %	5 %	7 %	10 %	8 %	7 %
Ei virologisia tietoja viikon 48 tai 144 ikkunassa								
Lopetti tutkimuslääkkeen käytön haittavaikutuksen tai kuoleman vuoksi ^d	3 %	5 %	3 %	5 %	6 %	8 %	6 %	8 %
Lopetti tutkimuslääkkeen käytön muista syistä ja viimeinen käytettävissä ollut HIV-1 RNA -arvo oli < 50 kopiota/ml ^e	2 %	3 %	2 %	3 %	5 %	7 %	8 %	9 %
Tietoja puuttui ikkunan ajalta mutta käytti tutkimuslääkettä	0 %	0 %	0 %	0 %	1 %	0 %	1 %	1 %

a Viikon 48 ikkuna sisältää päivien 309 ja 378 välisen ajan (ko. päivät mukaan luettuna).

b Viikon 144 ikkuna sisältää päivien 967 ja 1 050 välisen ajan (ko. päivät mukaan luettuna).

c Sisältää potilaat, joilla oli ≥ 50 kopiota/ml viikon 48 tai viikon 144 ikkunassa; potilaat, jotka lopettivat hoidon varhain tehon puutteen tai heikkenemisen vuoksi; potilaat, jotka keskeyttivät tutkimukseen osallistumisen muista syistä kuin haittavaikutuksen, kuoleman, tehon puutteen tai heikkenemisen vuoksi ja joiden virusarvo lopettamishetkellä oli ≥ 50 kopiota/ml.

d Sisältää potilaat, jotka keskeyttivät tutkimukseen osallistumisen haittavaikutuksen tai kuoleman vuoksi milloin tahansa alkaen päivästä 1 koko aikaikkunan loppuun asti, jos tästä ei aiheutunut virologisia tietoja hoidosta tietyn ikkunan aikana.

e Sisältää potilaat, jotka keskeyttivät tutkimukseen osallistumisen muiden syiden kuin haittavaikutuksen, kuoleman tai tehon puutteen tai heikkenemisen vuoksi, esim. pyysivät suostumuksen takaisin, eivät osallistuneet seurantaan jne.

Stribild täytti yhdenvertaisuuden kriteerit HIV-1 RNA-arvon < 50 kopiota/ml saavuttamisessa verrattuna efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiiliin ja verrattuna atatsanaviiri/ritonaviriin + emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiiliin.

GS-US-236-0102-tutkimuksessa keskimääräinen CD4⁺ -solumäärä nousi lähtötasosta 48 viikon hoidon aikana 239 solulla/mm³ Stribild-valmisteella hoidetuilla potilailla ja 206 solulla/mm³ EFV/FTC/tenofoviiridisoproksiiliyhdistelmällä hoidetuilla potilailla. Viikolla 144 keskimääräinen CD4⁺ -solumäärä nousi lähtötasosta 321 solulla/mm³ Stribild-valmisteella hoidetuilla potilailla ja 300 solulla/mm³ EFV/FTC/tenofoviiridisoproksiiliyhdistelmällä hoidetuilla potilailla.

GS-US-236-0103-tutkimuksessa keskimääräinen CD4⁺ -solumäärä nousi lähtötasosta 48 viikon hoidon aikana 207 solulla/mm³ Stribild-valmisteella hoidetuilla potilailla ja 211 solulla/mm³

ATV/r+FTC/tenofoviiridisoproksiiliyhdistelmällä hoidetuilla potilailla. Viikolla 144 keskimääräinen CD4+ -solumäärä nousi lähtötasosta 280 solulla/mm³ Stribild-valmisteella hoidetuilla potilailla ja 293 solulla/mm³ ATV/r+FTC/tenofoviiridisoproksiiliyhdistelmällä hoidetuilla potilailla.

Potilaat, joilla on HIV-1-infektio ja joilla on saavutettu virologinen vaste

Tutkimuksiin GS-US-236-0115 ja GS-US-236-0121 osallistumisen edellytyksenä oli, että potilailla oli meneillään ensimmäinen tai toinen antiretroviraalinen hoito-ohjelma, heillä ei ollut aiempia virologisia epäonnistumisia, heillä ei ollut tämänhetkistä eikä aiemmin todettua resistenssiä millekään Stribild-valmisteen antiretroviraaliselle ainesosalle ja heillä oli PI+RTV:n tai NNRTI:n ja FTC/tenofoviiridisoproksiiliin yhdistelmällä aikaansaatu vaste (HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml) vähintään kuuden kuukauden ajan ennen seulontaa. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 2:1 joko vaihtamaan Stribild-ryhmään tai pysymään alkuperäisessä antiretroviraalisessa hoito-ohjelmassa (*stayed on baseline regimen*, SBR) 48 viikon ajan. Tutkimuksessa GS-US-236-0115 virologisen onnistumisen prosenttiosuudet olivat: Stribild 93,8 % (272/290 potilaasta) ja SBR 87,1 % (121/139 potilaasta). Keskimääräinen CD4+ -solumäärän nousu lähtötasosta 48 viikon hoidon aikana oli 40 solulla/mm³ Stribild-valmisteella hoidetuilla potilailla ja 32 solulla/mm³ PI+RTV+FTC/tenofoviiridisoproksiiliyhdistelmällä hoidetuilla potilailla. Tutkimuksessa GS-US-236-0121 virologisen onnistumisen prosenttiosuudet olivat: Stribild 93,4 % (271/290 potilaasta) ja SBR 88,1 % (126/143 potilaasta). Keskimääräinen CD4+ -solumäärän nousu lähtötasosta 48 viikon hoidon aikana oli 56 solulla/mm³ Stribild-valmisteella hoidetuilla potilailla ja 58 solulla/mm³ NNRTI+FTC/tenofoviiridisoproksiiliyhdistelmällä hoidetuilla potilailla.

Tutkimukseen GS-US-236-0123 osallistumisen edellytyksenä oli, että potilaat olivat aiemmin saaneet ainoastaan raltegraviiria (RAL) yhdessä FTC/tenofoviiridisoproksiiliyhdistelmän kanssa ensimmäisenä antiretroviraalisena hoito-ohjelmana vähintään kuuden kuukauden ajan, heillä oli pysynyt vakaa vaste vähintään kuuden kuukauden ajan ennen tutkimuksen aloittamista, heillä ei ollut tämänhetkistä eikä aiemmin todettua resistenssiä millekään Stribild-valmisteen antiretroviraaliselle ainesosalle ja HIV-1 RNA oli seulontahetkellä < 50 kopiota/ml. Kaikilla 48 potilaalla, jotka saivat vähintään yhden annoksen Stribild-valmistetta, säilyi vaste (HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml) viikon 48 loppuun saakka. Keskimääräinen CD4+ -solumäärän nousu lähtötasosta 48 viikon hoidon aikana oli 23 solulla/mm³.

Pediatriset potilaat

Tutkimukset Stribild-valmisteella

Stribild-valmisteen teho ja turvallisuus HIV-1-infektiota sairastavilla vähintään 12-vuotiailla ja alle 18-vuotiailla pediatrisilla potilailla, jotka eivät ole aiemmin saaneet hoitoa, perustuu analyysihin 48 viikon ajalta kerätyistä tiedoista, jotka saatiin yhden potilasryhmän käsittäneestä avoimesta GS-US-236-0112-tutkimuksesta (N = 50). Keskimääräinen ikä oli 15 vuotta (vaihteluväli 12–17 vuotta), ja 70 % tutkittavista oli miespuolisia, 68 % mustaihoisia ja 28 % aasialaisia. Lähtötilanteessa HIV-1-RNA:n keskimääräinen määrä plasmassa oli 4,60 log₁₀ kopiota/ml, keskimääräinen CD4+-solujen määrä 399 solua/mm³ (vaihteluväli 133–734) ja keskimääräinen CD4+-solujen osuus 20,9 % (vaihteluväli 4,5 %–41,1 %). 20 %:lla tutkittavista HIV-1-RNA:n pitoisuus plasmassa oli lähtötilanteessa > 100 000 kopiota/ml.

Viikolla 48 44 potilasta (88 %) 50 nuoresta Stribild-valmistetta saaneesta potilaasta oli saavuttanut HIV-1-RNA-pitoisuuden, joka oli < 50 kopiota/ml, ja 4 potilasta oli saavuttanut HIV-1-RNA-pitoisuuden, joka oli ≥ 50 kopiota/ml; yksi potilas keskeytti tutkimuslääkkeen käytön, ja yhdestä potilaasta ei ollut virologisia tietoja viikon 48 kohdalla. HIV-1-RNA-määrä pieneni keskimäärin -3,16 log₁₀ kopiota/ml, ja CD4+-solujen määrä suureni keskimäärin 299 solua/mm³. Resistenssin ilmaantumisesta Stribild-valmisteelle ei havaittu merkkejä viikon 48 loppuun mennessä.

Tutkimukset emtrisitabiinilla

Suurimmalla osalla potilaista, jotka olivat yli 4 kuukauden ikäisiä vauvoja ja lapsia ja jotka saivat emtrisitabiinia, täydellinen virologinen vaste plasman HIV-1-RNA-pitoisuuden suhteen saavutettiin viikkoon 48 mennessä tai se säilyi viikolle 48 (89 % saavutti pitoisuuden ≤ 400 kopiota/ml ja 77 % saavutti pitoisuuden ≤ 50 kopiota/ml).

Tutkimukset tenofoviiridisoprosiililla

GS-US-104-0321-tutkimuksessa 87 HIV-1-infektiopotilaalle, jotka olivat saaneet aiemmin hoitoa ja jotka olivat vähintään 12-vuotiaita ja alle 18-vuotiaita, annettiin 48 viikon ajan tenofoviiridisoprosiilihoitoa (n = 45) tai lumelääkettä (n = 42) yhdessä optimoidun peruslääkityksen kanssa. Tutkimukseen liittyvien rajoitteiden vuoksi tenofoviiridisoprosiiliin hyötyä verrattuna lumelääkkeeseen ei osoitettu plasman HIV-1-RNA-pitoisuuksien perusteella viikolla 24.

Tenofoviiridisoprosiilihoitoa saaneiden potilaiden keskimääräinen lannerangan luuntiheyden Z-luku oli lähtötilanteessa -1,004 ja lumelääkettä saaneilla -0,809, ja keskimääräinen koko kehon luuntiheyden Z-luku oli tenofoviiridisoprosiilihoitoa saaneilla potilailla lähtötilanteessa -0,866 ja lumelääkettä saaneilla -0,584. Keskimääräinen lannerangan luuntiheyden Z-luvun muutos viikolla 48 (kaksoissokkoutetun vaiheen lopussa) oli tenofoviiridisoprosiilihoitoa saaneilla potilailla -0,215 ja lumelääkettä saaneilla potilailla -0,165, ja koko kehon luuntiheyden Z-luvun keskimääräinen muutos oli -0,254 tenofoviiridisoprosiilihoitoa saaneilla potilailla ja -0,179 lumelääkettä saaneilla potilailla. Luuntiheys suureni tenofoviiridisoprosiiliryhmässä keskimäärin vähemmän kuin lumeryhmässä. Viikolla 48 kuudella nuorella potilaalla tenofoviiridisoprosiiliryhmässä ja yhdellä nuorella potilaalla lumeryhmässä todettiin lannerangan luuntiheyden pienentyneen merkittävästi (määriteltiin yli 4 %:n pienenemiseksi). 28 potilaalla, jotka saivat 96 viikon ajan tenofoviiridisoprosiilia, lannerangan luuntiheyden Z-luvut pienenevät -0,341 ja koko kehon luuntiheyden Z-luvut -0,458.

GS-US-104-0352-tutkimuksessa 97 potilasta, jotka olivat aikaisemmin saaneet hoitoa ja jotka olivat iältään vähintään 2-vuotiaita ja alle 12-vuotiaita ja joilla oli saavutettu vakaa virologinen vaste stavudiinia tai tsidovudiinia sisältävillä hoito-ohjelmilla, satunnaistettiin saamaan 48 viikon ajan tenofoviiridisoprosiilia joko stavudiinin tai tsidovudiinin sijaan (n = 48) tai jatkamaan alkuperäistä hoito-ohjelmaansa (n = 49). Viikolla 48 83 %:lla tenofoviiridisoprosiiliryhmän potilaista ja 92 %:lla stavudiini- tai tsidovudiiniryhmän potilaista HIV-1-RNA-pitoisuus oli < 400 kopiota/ml. Ero niiden potilaiden osuuksissa, joilla pitoisuus oli säilynyt tasolla < 400 kopiota/ml viikolla 48, johtui pääasiassa siitä, että tenofoviiridisoprosiiliryhmässä oli enemmän hoidon keskeyttäneitä potilaita. Kun puuttuvat tiedot suljettiin pois, HIV-1-RNA:n pitoisuus oli < 400 kopiota/ml 91 %:lla potilaista tenofoviiridisoprosiiliryhmässä ja 94 %:lla potilaista stavudiini- tai tsidovudiiniryhmässä viikolla 48.

Luuntiheyden pienenemistä on raportoitu pediatriisilla potilailla. Tutkimuksen lähtötilanteessa tenofoviiridisoprosiilihoitoa saaneiden potilaiden keskimääräinen lannerangan luuntiheyden Z-luku oli -1,034 ja stavudiini- tai tsidovudiinihoitoa saaneilla -0,498. Keskimääräinen koko kehon luuntiheyden Z-luku oli tenofoviiridisoprosiilihoitoa saaneilla potilailla lähtötilanteessa -0,471 ja stavudiini- tai tsidovudiinihoitoa saaneilla -0,386. Keskimääräinen lannerangan luuntiheyden Z-luvun muutos viikolla 48 (satunnaistetun vaiheen lopussa) oli 0,032 tenofoviiridisoprosiiliryhmässä ja 0,087 stavudiini- tai tsidovudiiniryhmässä, ja koko kehon luuntiheyden Z-luvun keskimääräinen muutos oli -0,184 tenofoviiridisoprosiiliryhmässä ja -0,027 stavudiini- tai tsidovudiiniryhmässä. Lannerangan luuntiheys oli suurentunut tenofoviiridisoprosiiliryhmässä viikolla 48 keskimäärin saman verran kuin stavudiini- tai tsidovudiiniryhmässä. Tenofoviiridisoprosiilihoitoa saaneessa ryhmässä koko kehon luuntiheyden kasvu oli pienempi verrattuna stavudiini- tai tsidovudiinihoitoa saaneisiin ryhmiin. Yhdellä tenofoviiridisoprosiilihoitoa saaneella tutkittavalla ilmeni merkittävä (> 4 %:n) pieneneminen lannerangan luuntiheydessä viikolla 48. Tätä ei ilmennyt yhdelläkään stavudiini- tai tsidovudiinihoitoa saaneella tutkittavalla. Tenofoviiridisoprosiilihoitoa 96 viikon ajan saaneilla 64 tutkittavalla lannerangan luuntiheyden Z-luku pieneni -0,012 ja koko kehon luuntiheyden Z-luku pieneni -0,338. Luuntiheyden Z-lukuja ei korjattu pituuden ja painon suhteen.

GS-US-104-0352-tutkimuksessa kahdeksalla potilaalla 89 pediatriisesta potilaasta (9,0 %), jotka saivat tenofoviiridisoprosiilia, tutkimuslääkehoito keskeytettiin munuaisiin kohdistuvien haittavaikutusten vuoksi. Viidellä tutkittavalla (5,6 %) ilmeni laboratoriolöydöksiä, jotka kliinisesti viittasivat proksimaaliseen tubulopatiaan. Heistä neljä keskeytti tenofoviiridisoprosiilihoidon (tenofoviiridisoprosiilialtistuksen mediaani oli 331 viikkoa).

Stribild-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 12-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole selvitetty (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Sen jälkeen, kun Stribild-valmistetta oli annettu suun kautta ruoan kanssa potilaille, joilla oli HIV-1-infektio, huippupitoisuudet plasmassa havaittiin elvitegraviirilla 4 tuntia annoksen ottamisen jälkeen, kobisistaatilla 3 tuntia annoksen ottamisen jälkeen, emtrisitabiinilla 3 tuntia annoksen ottamisen jälkeen ja tenofoviiridisoproksiilin nopean muuttumisen jälkeen tenofoviirilla 2 tuntia annoksen ottamisen jälkeen. Vakaan tilan keskimääräinen C_{max} , AUC_{tau} ja C_{trough} (keskiarvo $\pm$ SD) sen jälkeen, kun Stribild-valmisteen toistuvia annoksia oli annettu potilaille, joilla oli HIV-1-infektio, olivat elvitegraviirilla vastaavassa järjestyksessä $1,7 \pm 0,39 \mu\text{g/ml}$, $23 \pm 7,5 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ ja $0,45 \pm 0,26 \mu\text{g/ml}$, mikä tuottaa inhibitorisen osamäärän ~ 10 (C_{trough} -arvon suhde: villin HIV-1-viruskannan proteiinin sitomisen suhteen suhteutettu IC_{95} -arvo). Vastaavat vakaan tilan keskimääräiset C_{max} , AUC_{tau} ja C_{trough} (keskiarvo $\pm$ SD) olivat kobisistaatilla $1,1 \pm 0,40 \mu\text{g/ml}$, $8,3 \pm 3,8 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ ja $0,05 \pm 0,13 \mu\text{g/ml}$, emtrisitabiinilla $1,9 \pm 0,5 \mu\text{g/ml}$, $13 \pm 4,5 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ ja $0,14 \pm 0,25 \mu\text{g/ml}$ ja tenofoviirilla $0,45 \pm 0,16 \mu\text{g/ml}$, $4,4 \pm 2,2 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ ja $0,1 \pm 0,08 \mu\text{g/ml}$.

Tyhjään mahaan ottamiseen nähden Stribild-valmisteen antaminen kevyen aterian (~ 373 kcal, 20 % rasvaa) tai runsaasti rasvaa sisältävän aterian (~ 800 kcal, 50 % rasvaa) yhteydessä suurensi altistusta elvitegraviirille ja tenofoviirille. Otettaessa elvitegraviiria C_{max} ja AUC nousivat 22 % ja 36 % kevyen aterian yhteydessä, kun ne nousivat vastaavasti 56 % ja 91 % runsaasti rasvaa sisältävän aterian yhteydessä. Tenofoviirin C_{max} ja AUC nousivat 20 % ja 25 % kevyen aterian yhteydessä, kun taas runsaasti rasvaa sisältävän aterian yhteydessä C_{max} pysyi muuttumattomana ja AUC nousi 25 %. Kevyt ateriat ei vaikuttanut kobisistaatin altistuksiin, ja vaikka runsaasti rasvaa sisältävän aterian yhteydessä sen C_{max} - ja AUC-arvot laskivat hieman (24 % ja 18 %), farmaseuttisesti tehostavaa vaikutusta elvitegraviiriin ei havaittu. Emtrisitabiinin altistukset eivät muuttuneet kevyen tai runsasrasvaisen aterian yhteydessä.

Jakautuminen

Elvitegraviiri sitoutuu 98-99-prosenttisesti ihmisen plasman proteiineihin ja on lääkepitoisuudesta riippumaton vaihteluvälillä 1 ng/ml - $1\,600 \text{ ng/ml}$. Plasman ja veren lääkepitoisuuksien keskimääräinen suhde oli 1,37. Kobisistaatti sitoutuu 97-98-prosenttisesti ihmisen plasman proteiineihin ja plasman ja veren lääkepitoisuuksien keskimääräinen suhde oli 2.

Laskimoon antamisen jälkeen emtrisitabiinin ja tenofoviirin jakautumistilavuudet olivat noin $1\,400 \text{ ml/kg}$ ja 800 ml/kg vastaavasti. Kun emtrisitabiinia tai tenofoviiridisoproksiilia annetaan suun kautta, emtrisitabiini ja tenofoviiri jakautuvat laajalti koko elimistöön. *In vitro* emtrisitabiinin sitoutuminen ihmisen plasmaproteiineihin oli $< 4 \%$ ja pitoisuudesta riippumaton vaihteluvälillä $0,02$ - $200 \mu\text{g/ml}$. Kun huippupitoisuus plasmassa oli saavutettu, plasman ja veren lääkepitoisuuksien suhdeluku oli keskimäärin $\sim 1,0$, ja siemennesteen ja plasman lääkepitoisuuksien suhdeluku oli keskimäärin $\sim 4,0$. *In vitro* tenofoviirin sitoutuminen plasmaproteiiniin oli alle $0,7 \%$ ja seerumiproteiiniin alle $7,2 \%$ tenofoviirin pitoisuusrajojen ollessa $0,01$ - $25 \mu\text{g/ml}$.

Biotransformaatio

Elvitegraviiri metaboloituu hapettumalla CYP3A:n vaikutuksesta (pääreitti) ja glukuronisoituu UGT1A1/3-entsyymien vaikutuksesta (sivureitti). Tehostetun [^{14}C]elvitegraviirin suun kautta antamisen jälkeen elvitegraviiri oli pääasiallinen laji plasmassa, edustaen ~ 94 prosenttia plasman radioaktiivisuudesta. Aromaattisia ja alifaattisia hydroksylaation tai glukuronidaation kautta muodostuneita metaboliitteja esiintyy hyvin pieninä pitoisuuksina, niiden anti-HIV-vaikutus on huomattavasti alhaisempi eikä niillä ole osuutta elvitegraviirin antiviraaliseen kokonaisvaikutukseen.

Kobisistaatti metaboloituu CYP3A- ja/tai CYP2D6-välitteisen hapettumisen kautta eikä se glukuronisoidu. Sen jälkeen kun [^{14}C]kobisistaattia oli otettu suun kautta, 99 % plasman radioaktiivisuudesta oli muuttumatonta kobisistaattia.

In vitro -tutkimusten mukaan emtrisitabiini ei ole ihmisen CYP450-entsyymien estäjä. Sen jälkeen, kun [¹⁴C]emtrisitabiinia oli otettu, koko emtrisitabiiniannos erittyi virtsaan (~ 86 %) ja ulosteeseen (~ 14 %). 13 % emtrisitabiiniannoksesta erittyi virtsaan kolmena otaksuttuna metaboliittina. Emtrisitabiinin biotransformaatio käsittää tioliosion hapettumisen, josta muodostuu 3'-sulfoksididiastereomeerejä (~ 9 % annoksesta) ja konjugaation glukuronidihapon kanssa, josta muodostuu 2'-O-glukuronidia (~ 4 % annoksesta). Muita metaboliitteja ei ollut tunnistettavissa.

In vitro -tutkimuksissa on osoitettu, etteivät tenofoviiridisopoksiili ja tenofoviiri ole CYP450-entsyymien substraatteja. *In vivo* -annoksia huomattavasti suuremmilla (noin 300-kertaisilla) annoksilla tenofoviiri ei myöskään estänyt lääkkeiden metaboliaan osallistuvien tärkeiden ihmisen CYP450-isoentsyymien (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1 tai CYP1A1/2) välityksellä tapahtuvaa metaboliaa *in vitro*. Tenofoviiridisopoksiililla ei ollut minkäänlaista vaikutusta yhteenkään CYP450-isoentsyymeistä, paitsi CYP1A1/2:een, jossa havaittiin pieni (6 %) mutta tilastollisesti merkittävä aleneminen CYP1A1/2: n substraatin metaboloitumisessa.

Eliminaatio

Kun [¹⁴C]elvitegraviiria/ritonaviiria annettiin suun kautta, 94,8 % annoksesta erittyi ulosteeseen, mikä on yhdenmukainen elvitegraviirin maksan ja sapen kautta tapahtuvan eliminaation kanssa; 6,7 % annetusta annoksesta erittyi virtsaan. Elvitegraviirin terminaalisen puoliintumisaajan mediaani plasmassa Stribild-valmisteen antamisen jälkeen oli noin 12,9 tuntia.

Kun [¹⁴C]kobisistaattia annettiin suun kautta, 86 % annoksesta erittyi ulosteeseen ja 8,2 % virtsaan. Kobisistaatin terminaalisen puoliintumisaajan mediaani plasmassa Stribild-valmisteen antamisen jälkeen oli noin 3,5 tuntia ja siihen liittyvät kobisistaatin altistukset tuottavat elvitegraviiri C_{trough}-arvon, joka on noin 10 kertaa suurempi kuin villin HIV-1-viruskannan proteiinin sitomisen suhteen suhteutettu IC₉₅-arvo.

Emtrisitabiini erittyy pääasiassa munuaisten kautta ja annoksen täydellisen poistumisen jälkeen lääkeainetta todetaan virtsassa (noin 86 %) ja ulosteissa (noin 14 %). Kolmesta prosentista emtrisitabiiniannoksesta erittyi virtsaan kolmena metaboliittina. Emtrisitabiinin systeeminen puhdistuma oli keskimäärin 307 ml/min. Suun kautta tapahtuvan annostelun jälkeen emtrisitabiinin eliminaation puoliintumisaika on noin 10 tuntia.

Tenofoviiri erittyy pääasiassa munuaisten kautta sekä suodattamalla että aktiivisen tubulaarisen kuljetusmekanismin (ihmisen anionien kuljettajaproteiinin [hOAT1]) kautta. Noin 70-80 % annoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan suonensisäisen annostelun jälkeen. Tenofoviirin laskennallinen puhdistuma oli keskimäärin noin 307 ml/min. Munuaispuhdistuma on noin 210 ml/min, mikä ylittää glomerulussuodosnopeuden. Tämän mukaan aktiivinen tubulaarinen erityys on tärkeä osa tenofoviirin eliminaatioita. Suun kautta annetun tenofoviirin eliminaation puoliintumisaika on noin 12-18 tuntia.

Iäkkäät potilaat

Elvitegraviirin, kobisistaatin, emtrisitabiinin ja tenofoviirin farmakokineetiikkaa ei ole tutkittu iäkkäillä (yli 65-vuotiailla) potilailla.

Sukupuoli

Sukupuolesta johtuvaa kliinisesti relevanttia farmakokineettistä eroavuutta ei ole todettu kobisistaatilla tehostettua elvitegraviiria, emtrisitabiinia ja tenofoviiridisopoksiilia käytettäessä.

Syntyperä

Syntyperästä johtuvaa kliinisesti relevanttia farmakokineettistä eroavuutta ei ole todettu kobisistaatilla tehostettua elvitegraviiria, emtrisitabiinia ja tenofoviiridisopoksiilia käytettäessä.

Pediatriset potilaat

Stribild-valmistetta GS-US-236-0112-tutkimuksessa saaneiden vähintään 12-vuotiaiden ja alle 18-vuotiaiden pediatristen potilaiden elvitegraviirialtistus suureni 30 % ja tenofoviirialtistus 37 % suhteessa aikaisempiin tutkimuksiin aikuisilla verrokkipotilailla. Tenofoviirialtistukset olivat samaa luokkaa kuin on havaittu hoito-ohjelmissa, joissa on käytetty tenofoviiridisoproksiilia osana tehostettua proteaasin estäjää sisältävää hoitoa. Kobisistaattialtistus ja emtrisitabiinialtistus olivat vähintään 12-vuotiailla ja alle 18-vuotiailla pediatriassa potilailla samankaltaisia kuin aikuisilla saavutetut altistukset.

Elvitegraviirin tai kobisistaatin farmakokinetiikkaa alle 12-vuotiailla pediatriassa potilailla ei ole täysin selvitetty.

Heikentynyt munuaisten toiminta

Kobisistaatilla tehostetun elvitegraviirin farmakokinetiikkaa tutkittiin potilailla, joilla ei ollut HIV-1-infektiota, mutta joilla oli vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta (kreatiniinin poistuma alle 30 ml/min). Elvitegraviirin tai kobisistaatin farmakokinetiikassa ei havaittu kliinisesti merkitseviä eroja vaikeasti heikentynyttä munuaisten toimintaa sairastavien ja terveiden henkilöiden välillä. Elvitegraviirin tai kobisistaatin annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla munuaisten toiminta on heikentynyt. Emtrisitabiinin ja tenofoviirin farmakokinetiikka muuttuvat henkilöillä, joilla munuaisten toiminta on heikentynyt. Henkilöillä, joilla kreatiniinin poistuma oli alle 50 ml/min tai joilla oli dialyysia edellyttävä loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta, emtrisitabiinin ja tenofoviirin C_{max} ja AUC nousivat (ks. kohta 4.4).

Heikentynyt maksan toiminta

Sekä elvitegraviiri että kobisistaatti metaboloituvat ja eliminoituvat pääasiassa maksan kautta. Kobisistaatilla tehostetun elvitegraviirin farmakokinetiikkaa tutkittiin potilailla, joilla ei ollut HIV-1-infektiota, mutta joilla oli kohtalaisesti heikentynyt maksan toiminta. Elvitegraviirin tai kobisistaatin farmakokinetiikassa ei havaittu kliinisesti merkitseviä eroja kohtalaisesti heikentynyttä maksan toimintaa sairastavien ja terveiden henkilöiden välillä. Elvitegraviirin tai kobisistaatin annosta ei tarvitse muuttaa henkilöillä, joilla on lievä tai kohtalainen heikentynyt maksan toiminta. Vaikeasti heikentyneen maksan toiminnan vaikutusta elvitegraviirin tai kobisistaatin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu. Emtrisitabiinin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu potilailla, joilla maksan toiminta on heikentynyt. Emtrisitabiini ei kuitenkaan metaboloitu merkittävästi maksan entsyymien kautta, joten sen vaikutus heikentyneeseen maksan toimintaan pitäisi olla rajallinen. Heikentynyttä maksan toimintaa sairastavilla potilailla ei havaittu tenofoviirin farmakokinetiikassa kliinisesti relevantteja muutoksia. Siten ei ole tarpeen muuttaa tenofoviiridisoproksiiliannosta potilailla, joilla on heikentynyttä maksan toimintaa.

Samanaikainen hepatiitti B- ja/tai hepatiitti C-infektio

Emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu täydellisesti potilailla, joilla on samanaikaisesti hepatiitti B- ja/tai C-virus. Tutkimusryhmän farmakokineettisistä analyysistä (n = 24) saadut niukat tiedot osoittivat, että samanaikaisella hepatiitti B- ja/tai hepatiitti C-infektiolla ei ole kliinisesti olennaista vaikutusta altistumiseen tehostetulle elvitegraviirille.

Raskaus ja synnytyksen jälkeinen aika

Prospektiivisen tutkimuksen (IMPAACT P1026s) raportoidut tulokset osoittivat, että kobisistaattia ja elvitegraviiria sisältävien hoitojen käyttö raskauden aikana johti pienentyneisiin elvitegraviiri- ja kobisistaattialtistuksiin (taulukko 5).

Taulukko 5: Elvitegraviirin ja kobisistaatin farmakokineettisten parametrien muutokset IMPAACT P1026s -tutkimuksessa naisilla, jotka saivat kobisistaattia ja elvitegraviiria sisältävää hoitoa toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana, verrattuna synnytyksen jälkeisiin parittaisiin tietoihin

Vertailu synnytyksen jälkeisiin parittaisiin tietoihin, n	Elvitegraviirin farmakokineettisten parametrien kesimääräiset muutokset, % ^a			Kobisistaatin farmakokineettisten parametrien kesimääräiset muutokset, % ^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 = toinen raskauskolmanneksen; 3T = kolmas raskauskolmanneksen; PP = synnytyksen jälkeen

a parittaiset vertailut

b p < 0,10 verrattuna synnytyksen jälkeisiin tietoihin

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Elvitegraviiri oli negatiivinen bakteereilla *in vitro* tehdyssä mutageenisuustestissä (Amesin testi) ja negatiivinen rotalla *in vivo* tehdyssä mikrotumatutkimuksessa enintään 2 000 mg/kg annoksilla. *In vitro* tehdyssä kromosomipoikkeavuustestissä elvitegraviiri oli negatiivinen metabolisen aktivaation yhteydessä; yksiselitteinen vaste kuitenkin havaittiin ilman aktivaatiota.

Kobisistaattia ei todettu mutageeniseksi eikä klastogeeniseksi tavanomaisissa genotoksisuusmäärityksissä. Rotilla tehtyjen *ex vivo* -tutkimusten ja koirilla tehtyjen *in vivo* -tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että kobisistaatilla on vähäiset mahdollisuudet QT-ajan pidentämiseen ja että se voi hieman pidentää PR-väliä ja vähentää vasemman kammion toimintaa vähintään 11 kertaa suurempina pitoisuuksina kuin ihmisen saama altistus käytettäessä suositeltua 150 mg:n päiväannosta. 35 terveellä henkilöllä tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa lähtötasossa otettiin sydäimestä kaikukuva, ja kun henkilöt olivat saaneet 150 mg kobisistaattia kerran päivässä vähintään 15 päivän ajan, vasemman kammion toiminnassa ei todettu kliinisesti merkittäviä muutoksia.

Rotilla ja kaneilla tehdyissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa, joissa eläimille annettiin kobisistaattia, ei havaittu vaikutuksia parittelu-, hedelmällisyys-, tiineys- tai sikiömuuttujiin. Rotilla havaittiin kuitenkin lisääntynyttä implantaation jälkeistä sikiöiden menettämistä ja sikiön painon vähenemistä liittyen emojen painon merkitsevään laskuun annoksella 125 mg/kg/vrk.

Pitkäaikaisissa rotilla ja hiirillä tehdyissä suun kautta annetun annoksen karsinogeenisuustutkimuksissa elvitegraviiri ja kobisistaatti eivät olleet karsinogeenisia.

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien, emtricitabiinilla tehtyjen konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Farmakologista turvallisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien, tenofoviiridisoproksiililla tehtyjen konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskeneissa tutkimuksissa rotat, koirat ja apinat saivat hoitoannoksia suurempia tai niitä vastaavia määriä lääkeainetta. Tutkimuksissa todettiin muun muassa munuais- ja luumuutoksia sekä seerumin fosfaattipitoisuuden laskua, joilla voi olla kliinistä merkitystä. Luutoksisuutena on todettu osteomalasiaa (apinat) ja luutiheyden laskua (rotat ja koirat). Rotilla ja kaneilla tehdyissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa ei ilmennyt mitään vaikutuksia parittelu-, hedelmällisyys-, tiineys- tai sikiömuuttujiin. Tenofoviiridisoproksiili kuitenkin vähensi poikasten elinkykyisyysindeksiä ja painoa peri-postnataalisessa toksisuustutkimuksessa emolle myrkyllisillä annoksilla.

Vaikuttavat aineet elvitegraviiri, kobisistaatti ja tenofoviiridisoproksiili pysyvät ympäristössä pitkään.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Kroskarmelloosinatrium (E468)
Hydroksipropyyliselluloosa (E463)
Laktoosi (monohydraattina)
Magnesiumstearaatti (E572)
Mikrokiteinen selluloosa (E460)
Piidioksidi (E551)
Natriumlauryylisulfaatti

Kalvopäällyste

Indigokarmiini (E132)
Makrogoli 3350 (E1521)
Polyvinyylialkoholi (osittain hydrolysoitu) (E1203)
Talkki (E553b)
Titaanidioksidi (E171)
Keltainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Pidä purkki tiiviisti suljettuna.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Polypropyleenista valmistetulla turvasulkimella varustettu suurtiheypolyetyleenistä (HDPE) valmistettu purkki, jossa on 30 kalvopäällysteistä tablettia ja piigeelikuivausainekapseli.

Seuraavat pakkauskoot ovat saatavana: pakkauksia, joissa on yksi purkki, joka sisältää 30 kalvopäällysteistä tablettia ja pakkauksia, joissa on 90 kalvopäällysteistä tablettia (3 purkkia, joissa kussakin 30 tablettia).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/13/830/001

EU/1/13/830/002

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 24. toukokuuta 2013

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 19. huhtikuuta 2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

{KK/VVVV}

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)
VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT
MERKINNÄT**

PURKIN JA PAKKAUKSEN ETIKETIN TEKSTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Stribild 150 mg/150 mg/200 mg/245 mg kalvopäällysteiset tabletit
elvitegraviiri/kobisistaatti/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg elvitegraviiria, 150 mg kobisistaattia, 200 mg emtrisitabiiniä ja 245 mg tenofoviiridisoproksiilia (joka vastaa 300 mg tenofoviiridisoproksiilifumaraattia tai 136 mg tenofoviiriä).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia, ks. pakkausselosteesta lisätietoja.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 kalvopäällysteistä tablettia.
30 tablettia.

90 kalvopäällysteistä tablettia (3 purkkia, joissa kussakin 30 tablettia).
90 tablettia (3 purkkia, joissa kussakin 30 tablettia).

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Pidä purkki tiiviisti suljettuna.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanti

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/13/830/001 30 kalvopäällysteistä tablettia

EU/1/13/830/002 90 kalvopäällysteistä tablettia (3 purkkia, joissa kussakin 30 tablettia)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Stribild [vain ulkopakkauksessa]

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen. [vain ulkopakkauksessa]

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC {numero}

SN {numero}

NN {numero}

[vain ulkopakkauksessa]

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Stribild 150 mg/150 mg/200 mg/245 mg kalvopäällysteiset tabletit elvitegraviiri/kobisistaatti/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Stribild on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Stribild-valmistetta
3. Miten Stribild-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Stribild-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Stribild on ja mihin sitä käytetään

Stribild sisältää neljää vaikuttavaa ainetta:

- **elvitegraviiri**, retroviruslääke, jonka tiedetään olevan integraasin estäjä
- **kobisistaatti**, joka tehostaa elvitegraviirin vaikutuksia (*parantaa sen farmakokinetiikkaa*)
- **emtrisitabiini**, retroviruslääke, jonka tiedetään olevan nukleosidikäänteiskopioijaentsyymien estäjä (NRTI)
- **tenofoviiridisoproksiili**, retroviruslääke, jonka tiedetään olevan nukleotidikäänteiskopioijaentsyymien estäjä (NtRTI)

Stribild on yhden tabletin hoito-ohjelma ihmisen immuunikatovirusinfektion (HIV) hoitoon aikuisille.

Stribild-valmistetta käytetään myös tyypin 1 HIV-infektion hoitoon vähintään 12-vuotiaille ja alle 18-vuotiaille nuorille, jotka painavat vähintään 35 kg ja jotka ovat jo saaneet hoitoa muilla HIV-lääkkeillä, jotka ovat aiheuttaneet haittavaikutuksia.

Stribild vähentää HIV:n määrää elimistössä. Tämä parantaa immuunijärjestelmää ja pienentää HIV-infektioon liittyvien sairauksien kehittymisen riskiä.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Stribild-valmistetta

Älä ota Stribild-valmistetta

- jos olet allerginen elvitegraviirille, kobisistaatille, emtrisitabiinille, tenofoviirille, tenofoviiridisoproksiilille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu tämän pakkausselosteen kohdassa 6).
- jos lopetit jonkin **tenofoviiridisoproksiilia** sisältävän lääkkeen käytön lääkärin suosituksesta, koska munuaistesi toiminnassa ilmeni ongelmia.
- jos käytät **jotakin näistä lääkkeistä:**
 - **alfutsosiini** (käytetään suurentuneen eturauhasen hoitoon)

- **amiodaroni, kinidiini** (käytetään sydämen rytmihäiriöiden hoitoon)
- **dabigatraani** (käytetään veritulppien ehkäisyyn ja hoitoon)
- **karbamatsapiini, fenobarbitaali, fenytoiini** (käytetään kouristusten ehkäisyyn)
- **rifampisiini** (käytetään tuberkuloosin ja muiden infektioiden ehkäisyyn ja hoitoon)
- **dihydroergotamiini, ergotamiini, ergometriini** (käytetään migreenin hoitoon)
- **sisapridi** (käytetään tiettyjen mahavaivojen hoitoon)
- **mäkikuisma** (*Hypericum perforatum*, rohdosvalmiste, jota käytetään masennuksen ja ahdistuneisuuden hoitoon) tai sitä sisältävät valmisteet
- **lovastatiini, simvastatiini** (käytetään veren kolesterolin alentamiseen)
- **pimotsidi, lurasidoni** (käytetään epänormaalien ajatusten tai tunteiden hoitoon)
- **sildenafilili** (käytetään pulmonaalihypertension – keuhkosairaus, joka tekee hengittämisestä vaikeaa – hoitoon)
- suun kautta otettava **midatsolaami, triatsolaami** (käytetään unilääkkeenä ja/tai lievittämään ahdistuneisuutta).

→ Jos jokin näistä koskee sinua, älä käytä Stribild-valmistetta. Kerro asiasta lääkärille välittömästi.

Varoitukset ja varotoimet

Sinun täytyy olla lääkärin hoidossa, kun otat Stribild-valmistetta.

Tämä lääke ei paranna HIV-infektiota. Kun otat Stribild-valmistetta, sinulle voi silti kehittyä infektioita tai muita HIV-infektioon liittyviä sairauksia.

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat Stribild-valmistetta:

- **jos sinulla on munuaissairaus** tai sinulla on ollut munuaissairaus tai kokeet ovat osoittaneet toimintahäiriöitä munuaisissasi. Lääkäri harkitsee huolellisesti, voidaanko sinua hoitaa Stribild-valmisteella.

Stribild-valmisteella saattaa olla vaikutus munuaisiisi. Ennen hoidon aloittamista lääkäri määrää verikokeita arvioidakseen munuaistesi toiminnan. Lääkäri määrää myös verikokeita tehtäväksi hoidon aikana seurataksesi toimintaa.

Stribild-valmistetta ei yleensä oteta muiden lääkkeiden kanssa, jotka saattavat vaurioittaa munuaisiasi (ks. Muut lääkevalmisteet ja Stribild). Ellei tätä voida välttää, lääkäri tulee seuraamaan munuaistesi toimintaa useammin.

- **jos sairastat osteoporoosia**, sinulla on aiemmin ollut luunmurtuma tai sinulla on luustoon liittyviä häiriöitä.

Luustoon liittyviä häiriöitä (ilmenevät jatkuvana tai pahenevana luukipuna ja johtavat toisinaan murtumiin) voi esiintyä myös munuaisten tubulussolujen vaurioitumisen seurauksena (ks. kohta 4, *Mahdolliset haittavaikutukset*). Kerro lääkärille, jos sinulla on luukipua tai murtumia.

Tenofoviiridisoproksiili saattaa myös aiheuttaa luukatoa.

Kaiken kaikkiaan tenofoviiridisoproksiilin vaikutuksista luiden pitkäaikaiseen terveyteen ja tulevaan murtumariskiin aikuisilla ja lapsilla ei ole varmuutta.

- **jos sinulla on maksasairaus tai jos sinulla on ollut maksasairaus, mukaan lukien maksatulehdus (hepatiitti).** Antiretroviraalista hoitoa saavilla potilailla, joilla on maksasairaus, mukaan lukien krooninen hepatiitti B- tai C-infektio, vaikeiden ja mahdollisesti kuolemaan johtavien maksaan kohdistuvien haittavaikutusten riski on suurempi. Jos sinulla on hepatiitti B-infektio, lääkäri valitsee huolellisesti sinulle parhaiten sopivan hoidon.

Jos sinulla on hepatiitti B-infektio, maksavaivat saattavat pahentua, kun lopetat Stribild-valmisteen ottamisen. On tärkeää, ettet lopeta Stribild-valmisteen ottamista keskustelematta lääkärin kanssa: ks. kohta 3, Älä lopeta Stribild-valmisteen ottamista.

- **jos olet yli 65-vuotias.** Stribild-valmistetta ei ole tutkittu yli 65-vuotiailla potilailla. Jos olet yli 65-vuotias ja sinulle on määrätty Stribild-valmistetta, lääkäri tulee seuraamaan tilaasi tarkoin.

→ **Jos jokin näistä koskee sinua, keskustele lääkärin kanssa ennen Stribild-valmisteen ottamista.**

Stribild-valmisteen käytön aikana

Kun aloitat Stribild-valmisteen ottamisen, kiinnitä huomiota seuraaviin merkkeihin ja oireisiin:

- kaikki **tulehduksen tai infektion merkit**
- **luuston ongelmat**

→ **Jos huomaat näitä oireita, kerro niistä heti lääkärille.**

Lapset ja nuoret

Älä anna tätä lääkettä lapsille, jotka ovat alle 12-vuotiaita. Stribild-valmisteen käyttöä alle 12-vuotiaille lapsille, jotka painavat alle 35 kg, ei ole tutkittu.

Muut lääkevalmisteet ja Stribild

Joitakin lääkkeitä ei saa koskaan ottaa Stribild-valmisteen kanssa.

Nämä lääkkeet on mainittu edellä kohdassa ”Älä ota Stribild-valmistetta – jos käytät jotakin näistä lääkkeistä”.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä. Stribild-valmisteella voi olla yhteisvaikutuksia muiden lääkkeiden kanssa. Tämän vuoksi Stribild-valmisteen tai muiden lääkkeiden pitoisuus veressä voi muuttua. Tämä voi estää lääkkeitä toimimasta kunnolla tai se saattaa pahentaa haittavaikutuksia. Joissakin tapauksissa lääkärin täytyy muuttaa annostasi tai tarkistaa veren pitoisuudet.

On erityisen tärkeää, että keskustele lääkärin kanssa, jos käytät jotakin seuraavista:

- **jokin muu lääke, joka sisältää:**
 - **tenofoviiridisoproksiilia**
 - **tenofoviirialafenamidia**
 - **lamivudiinia**
 - **adefoviiridipivoksiilia**
- **lääkkeet, jotka voivat vaurioittaa munuaisia.** Näitä ovat esimerkiksi:
 - aminoglykosidit (esim. streptomysiini, neomysiini ja gentamysiini), vankomysiini (bakteeri-infektioon)
 - foskarneetti, gansikloviiri, sidosfoviiri (virusinfektioihin)
 - amfoterisiini B, pentamidiini (sieni-infektioihin)
 - interleukiini-2, toiselta nimeltään aldesleukiini (syövän hoitoon)
 - ei-steroidirakenteiset tulehduskipulääkkeet (NSAID-lääkkeet, jotka lievittävät luusto- tai lihaskipua).

On myös tärkeää, että kerrot lääkärille, jos käytät jotakin seuraavista lääketyypeistä:

- **sienilääkkeet**, käytetään sieni-infektioiden hoitoon, esimerkiksi:
 - ketokonatsoli, itrakonatsoli, vorikonatsoli, flukonatsoli ja posakonatsoli

- **viruslääkkeet**, käytetään hepatiitti C-infektion hoitoon:
 - ledipasviirin ja sofosbuviirin yhdistelmä, sofosbuviirin ja velpatasviirin yhdistelmä sekä sofosbuviirin, velpatasviirin ja voksilapreviirin yhdistelmä
 - **antibiootit**, käytetään bakteeri-infektioiden kuten tuberkuloosiin hoitoon, esimerkiksi:
 - rifabutiini, klaritromysiini tai telitromysiini
 - **masennuslääkkeet**, käytetään masennuksen hoitoon:
 - tratsodonia tai essitalopramia sisältävät lääkkeet
 - **sedatiivit ja unilääkkeet**, käytetään ahdistuneisuuden hoitoon
 - buspironi, kloratsepaatti, diatsepaami, estatsolaami, fluratssepaami ja tsolpideemi
 - **immunosuppressantit**, käytetään elimistön immuunireaktion hallintaan kudoksen tai elimen siirron jälkeen, esimerkiksi:
 - siklosporiini, sirolimuusi ja takrolimuusi
 - **kortikosteroidit**, kuten:
 - beetametasoni, budesonidi, flutikasoni, mometasoni, prednisoni ja triamsinoloni.
 Näitä lääkkeitä käytetään allergioiden, astman, tulehduksellisten suolistosairauksien, iho-, silmä-, nivel- ja lihastulehdusten sekä muiden tulehdusten hoitoon. Nämä lääkkeet otetaan yleensä suun kautta, hengitettynä tai pistoksena tai ne annostellaan iholle tai silmään. Jos vaihtoehtoisia valmisteita ei voida käyttää, kortikosteroideja voidaan harkita vasta lääkärin arvion jälkeen, ja lääkärin on tarkkailtava sinua huolellisesti kortikosteroidien haittavaikutusten varalta.
 - **diabeteksen hoitoon käytettävät lääkkeet**
 - metformiini
 - **ehkäisytabletti**, käytetään raskauden ehkäisyyn
 - **erektiöhäiriölääkkeet**, käytetään impotenssin hoitoon, esimerkiksi:
 - sildenafili, tadalafili ja vardenafiili
 - **sydänlääkkeet**, esimerkiksi:
 - digoksiini, disopyramidi, flekainidi, lidokaiini, meksiletiini, propafenoni, metoprololi, timololi, amlodipiini, diltiatseemi, felodipiini, nikardipiini, nifedipiini ja verapamiili
 - **pulmonaalihypertension hoitoon käytettävät lääkkeet:**
 - bosentaani
 - **antikoagulantit**, käytetään veritulppien ehkäisyyn ja hoitoon, esimerkiksi
 - varfariini, edoksabaani, apiksabaani ja rivaroksabaani
 - **keuhkoputkia laajentavat lääkkeet**, käytetään astman ja muiden keuhkoihin liittyvien sairauksien hoitoon
 - salmeteroli
 - **kolesterolia alentavat lääkkeet**, esimerkiksi:
 - rosuvastatiini, atorvastatiini, pravastatiini, fluvastatiini ja pitavastatiini
 - **kihdin hoitoon käytettävät lääkkeet**
 - kolkisiini
 - **verihutaleiden estäjät**, käytetään veritulppariskin pienentämiseen esimerkiksi:
 - klopidoogreeli
 - **mineraaleja (kuten magnesiumia, alumiinia, kalsiumia, rautaa tai sinkkiä) sisältävät lääkkeet tai suun kautta otettavat ravintolisät**, esimerkiksi:
 - mineraaleja sisältävät ravintolisät, vitamiinit (myös monivitaminilisät), antasidit ja laksatiivit.
 - Jos otat mineraaleja (kuten magnesiumia, alumiinia, kalsiumia, rautaa tai sinkkiä) sisältäviä lääkkeitä, suun kautta otettavia ravintolisäitä, antasidit tai laksatiiveja, ota ne vähintään 4 tuntia ennen Stribild-valmisteen ottamista tai vähintään 4 tuntia Stribild-valmisteen ottamisen jälkeen.
- Kerro lääkärille, jos käytät näitä lääkkeitä tai jotakin muuta lääkettä. Älä lopeta lääkitystäsi ottamatta yhteyttä lääkäriin.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

- **Kerro lääkärille välittömästi, jos tulet raskaaksi, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista.** Raskaana olevat naiset eivät saa käyttää Stribild-valmistetta. Tämän lääkkeen määrä veressä saattaa pienentyä raskauden aikana, jolloin lääke ei välttämättä enää toimi kunnolla.
- **Sinun on käytettävä tehokasta ehkäisyä** Stribild-hoidon aikana.
- **Älä imetä Stribild-hoidon aikana,** sillä jotkin tämän lääkkeen vaikuttavista aineista erittyvät äidinmaitoon.
- Imettämistä ei suositella HIV-positiivisille naisille, koska HIV-infektio saattaa tarttua lapseen äidinmaidon välityksellä.
- Jos imetät tai harkitset imettämistä, **keskustele asiasta lääkärin kanssa mahdollisimman pian.**

Ajaminen ja koneiden käyttö

Stribild voi aiheuttaa huimausta, väsymystä tai unettomuutta. Jos sinulla ilmenee tällaisia vaikutuksia Stribild-hoidon aikana, älä aja äläkä käytä mitään työvälineitä tai koneita.

Stribild sisältää laktoosia

Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

Stribild sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Stribild-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Suosittelun annos aikuisille sekä vähintään 12-vuotiaille ja alle 18-vuotiaille nuorille, jotka painavat vähintään 35 kg, on:

- **Yksi tabletti päivässä suun kautta ruuan kanssa.** Älä pureskele, murskaa tai puolita tablettia.

Ota aina lääkärin määräämä annos varmistaaksesi, että lääkehoitosi on tehokasta ja vähentääksesi vastustuskyvyn kehittymistä hoidolle. Älä muuta annostasi, ellei lääkäri neuvo sinua niin tekemään.

Jos otat mineraaleja (kuten magnesiumia, alumiinia, kalsiumia, rautaa tai sinkkiä) **sisältäviä lääkkeitä, suun kautta otettavia ravintolisiä, antasideja tai laksatiiveja,** ota ne vähintään 4 tuntia ennen Stribild-valmisteen ottamista tai vähintään 4 tuntia Stribild-valmisteen ottamisen jälkeen.

Jos otat enemmän Stribild-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos otat vahingossa Stribild-valmistetta enemmän kuin sinulle määrätyn annoksen, riskisi saada tämän lääkkeen mahdollisia haittavaikutuksia on suurempi (ks. kohta 4, Mahdolliset haittavaikutukset).

Ota yhteys lääkäriin tai lähimpään ensiapuasemaan välittömästi. Pidä lääkepurkki mukanasasi, jotta sinun on helpompi kuvailla mitä olet ottanut.

Jos unohdat ottaa Stribild-valmistetta

On tärkeää, ettet unohda yhtäkään Stribild-annosta.

Jos unohdat annoksen:

- **ja muistat sen 18 tunnin kuluessa** Stribild-annoksen normaalista ottamisajankohdasta, ota tabletti niin pian kuin mahdollista. Ota tabletti aina ruuan kanssa. Ota sitten seuraava annos tavalliseen aikaan.
- **ja muistat sen 18 tunnin jälkeen tai pidemmän ajan kuluttua** siitä, kun sinun piti ottaa Stribild-annos, älä ota unohdettua annosta. Odota ja ota seuraava annos ruuan kanssa tavalliseen aikaan.

Jos oksennat alle 1 tunnin kuluessa Stribild-valmisteen ottamisen jälkeen, ota toinen tabletti ruuan kanssa.

Älä lopeta Stribild-valmisteen ottamista

Älä lopeta Stribild-valmisteen ottamista keskustelematta lääkärin kanssa. Stribild-hoidon lopettaminen saattaa vakavasti vaikuttaa tulevaan hoitovasteeseen. Jos Stribild-hoito lopetetaan jostain syystä, keskustele lääkärin kanssa ennen kuin aloitat Stribild-tablettien ottamisen uudelleen.

Kun Stribild-tablettisi alkavat olla lopussa, hanki lisää lääkäriltä tai apteekista. Tämä on erittäin tärkeää, koska virusmäärä saattaa alkaa kasvaa, jos lääkkeen ottaminen lopetetaan edes lyhyeksi aikaa. Sairaus voi sitten muuttua vaikeammin hoidettavaksi.

Jos sinulla on HIV-infektion lisäksi myös hepatiitti B-infektio, on erityisen tärkeää, ettet lopeta Stribild-hoitoa keskustelematta asiasta lääkärin kanssa. Sinulta joudutaan mahdollisesti ottamaan verikokeita useita kuukausia hoidon lopettamisen jälkeen. Hoidon lopettamista ei suositella joillakin potilailla, joiden maksasairaus on pitkälle edennyt tai joilla on kirroosi, sillä se voi johtaa hepatiitin pahenemiseen, mikä voi olla hengenvaarallista.

→ **Kerro lääkärille välittömästi** uusista tai epätavallisista oireista, joita toteat hoidon päättymisen jälkeen, etenkin oireista, jotka normaalisti yhdistäisit hepatiitti B-infektioon (kuten ihon tai silmänvalkuaisten keltaisuus, tumma ”teen värinen” virtsa, vaaleat ulosteet, useita päiviä tai pidempään kestävä ruokahaluttomuus, pahoinvointi tai oksentelu sekä vatsan alueen kipu).

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

HIV-hoidon aikana paino ja veren rasva- ja sokeriarvot saattavat nousta. Tämä liittyy osittain terveydentilan kohenemiseen ja elämäntapaan, ja veren rasva-arvojen kohdalla joskus myös itse HIV-lääkkeisiin. Lääkäri määrää kokeita näiden muutosten havaitsemiseksi.

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Hoidettaessa HIV-infektiota ei ole aina mahdollista tietää, aiheutuvatko jotkin haittavaikutukset Stribild-hoidosta vai muista lääkkeistä, joita käytät samanaikaisesti, vai HIV-infektiosta itsestään.

Mahdolliset vaikeat haittavaikutukset: kerro lääkärille välittömästi

- **Maitohappoasidoosi** (liikaa maitohappoa veressä) on joidenkin HIV-lääkkeiden harvinainen mutta mahdollisesti henkeä uhkaava haittavaikutus. Maitohappoasidoosia esiintyy useammin naisilla, erityisesti ylipainoisilla, sekä maksasairautta sairastavilla henkilöillä. Seuraavat voivat olla merkkejä maitohappoasidoosista:
 - syvä, nopea hengitys
 - väsymys tai uneliaisuus
 - pahoinvointi tai oksentelu
 - vatsakivut

→ Jos epäilet, että sinulla on maitohappoasidoosi, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin.

- **Kaikki merkit tulehduksesta tai infektiosta.** Joillakin potilailla, joilla on edennyt HIV-infektio (AIDS) ja joilla on ollut aiemmin opportunisti-infektioita (infektioita, joita ilmenee ihmisillä, joilla on heikko immuunijärjestelmä), aiempien infektioiden aiheuttamasta tulehduksesta voi ilmetä merkkejä ja oireita pian HIV-hoidon aloittamisen jälkeen. Näiden oireiden epäillään johtuvan elimistön immuunivasteen paranemisesta, mikä auttaa elimistöä taistelemaan sellaisia infektioita vastaan, joita on saattanut olla olemassa ilman näkyviä oireita. Opportunisti-infektioiden lisäksi myös autoimmuunihäiriöitä (tila, jossa immuunijärjestelmä hyökkää elimistön terveitä kudoksia vastaan) saattaa esiintyä HIV-infektion hoitoon käytettävien lääkkeiden käytön aloittamisen jälkeen. Autoimmuunihäiriöt saattavat ilmetä usean kuukauden päästä hoidon aloittamisesta. Jos havaitset tulehdukseen viittaavia oireita tai muita oireita, kuten lihasheikkoutta, käsistä ja jaloista alkavaa heikkoutta, joka siirtyy ylöspäin keskivartaloa kohti, sydämentykytystä, vapinaa tai ylivilkkautta, ilmoita asiasta välittömästi lääkärille tarvittavan hoidon saamiseksi.

→ Jos havaitset tulehduksen tai infektion oireita, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin.

Hyvin yleiset haittavaikutukset

(voivat esiintyä vähintään 1:llä 10:sta hoidetusta potilaasta)

- ripuli
- oksentelu
- pahoinvointi
- heikkouden tunne
- päänsärky, huimaus
- ihottuma

Kokeet voivat myös osoittaa:

- veren fosfaattipitoisuuden alenemista
- kreatiinikinaasipitoisuuden nousua veressä, mikä voi aiheuttaa lihaskipuja ja -heikkoutta

Yleiset haittavaikutukset

(voivat esiintyä 1-10:llä 100:sta hoidetusta potilaasta)

- ruokahalun heikkeneminen
- univaikeudet (*unettomuus*), epänormaalit unet
- kipu, vatsakipu
- ruoansulatusongelmat, jotka ilmenevät epämiellyttävänä olona aterioiden jälkeen (*dyspepsia*)
- turvotuksen tunne
- ummetus, ilmavaivat
- ihottumat (mukaan lukien punaiset pilkut tai läiskät, joihin joskus liittyy rakkuloita ja ihon turvotusta), jotka saattavat olla allergisia reaktioita, kutina, ihon värimuutokset kuten läikikäs ihon tummuminen
- muut allergiset reaktiot
- väsymys
- luukato

Kokeet voivat myös osoittaa:

- alhaisia veren valkosolumääriä (voivat lisätä infektioherkyyttäsi)

- kohonneita veren sokeri-, rasvahappo- (triglyseridit-) ja bilirubiiniarvoja
- maksan ja haiman toimintahäiriöitä
- kohonneita veren kreatiniiniarvoja

Melko harvinaiset haittavaikutukset

(voivat esiintyä enintään 1:llä 100:sta hoidetusta potilaasta)

- itsemurha-ajatukset ja itsemurhayritykset (potilailla, joilla on aiemmin ollut masennusta tai psyykkinen sairaus), masennus
- selkäkipu johtuen munuaisongelmista, mukaan lukien munuaisten vajaatoiminta. Lääkäri saattaa tarkistaa verikokeiden avulla, toimivatko munuaiset kunnolla
- munuaisten tubulussolujen vaurioituminen
- kasvojen, huulien, kielen tai kurkun turpoaminen
- haimatulehduksen (*pankreatiitti*) aiheuttama vatsakipu
- lihaksen hajoaminen, lihaskipu tai -heikkous

Kokeet voivat myös osoittaa:

- anemiasia (alhainen punaverisolun määrä)
- alhaista veren kaliumpitoisuutta
- virtsamuutoksia

Harvinaiset haittavaikutukset

(voivat esiintyä enintään 1:llä 1 000:sta hoidetusta potilaasta)

- maitohappoasidoosi (ks. Mahdolliset vaikeat haittavaikutukset: kerro lääkärille välittömästi)
- maksatulehduksen (*hepatiitti*) aiheuttama ihon tai silmien keltaisuus, kutina tai vatsakipu
- rasvamaksa
- munuaistulehdus (*nefriitti*)
- runsasvirtsaisuus ja janon tunne (*nefrogeeninen diabetes insipidus*)
- luiden pehmeneminen (yhdessä luukivun kanssa ja johtaen toisinaan murtumiin)

Munuaisten tubulussolujen vaurioitumisen takia voi esiintyä lihaksen hajoamista, luiden pehmenemistä (yhdessä luukivun kanssa ja johtaen toisinaan murtumiin), lihaskipua, lihasheikkoutta ja veren kalium- tai fosfaattipitoisuuden alenemista.

→ Jos jokin haittavaikutuksista muuttuu vaikeaksi, kerro asiasta lääkärille.

Muita vaikutuksia, joita voi esiintyä HIV-hoidon aikana

Seuraavien haittavaikutusten esiintyvyys on tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

- **Luuvaivat.** Joillekin potilaille, jotka ottavat antiretroviraalisia yhdistelmälääkkeitä, kuten Stribild-valmistetta, voi kehittyä luustosairaus nimeltä *osteonekroosi* (luun pehmytkudoksen kuolema, joka aiheutuu luun verensaannin heikkenemisestä). Tämän tyyppisen lääkkeen pitkäaikainen ottaminen, kortikosteroidien käyttäminen, alkoholin juominen, heikentynyt immuunijärjestelmä ja ylipaino ovat joitakin riskitekijöitä tämän sairauden kehittymiselle. Osteonekroosin merkkejä ovat:
 - niveljäykkyys
 - nivelsäryt ja -kivut (erityisesti lonkassa, polvessa ja olkapäässä)
 - liikkumisvaikeudet

Muut haittavaikutukset lapsilla

- Lapsilla, joille on annettu emtritsitabiinia, on hyvin yleisesti ilmennyt ihon värimuutoksia, kuten:
 - tummia läiskiä iholla.
- Lapsilla on ilmennyt yleisesti vähäistä veren punasolujen määrää (anemiasia).
 - Tämä saattaa aiheuttaa lapselle väsymystä tai hengästyneisyyttä.

→ Jos huomaat jonkin näistä oireista, ota yhteyttä lääkäriin.

→ Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös kaikkia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Stribild-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä purkissa ja pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän {EXP} jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Pidä purkki tiiviisti suljettuna.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Stribild sisältää

Vaikuttavat aineet ovat elvitegraviiri, kobisistaatti, emtrisitabiini ja tenofoviiridisoproksiili. Jokainen kalvopäällysteinen Stribild-tabletti sisältää 150 mg elvitegraviiria, 150 mg kobisistaattia, 200 mg emtrisitabiiniä ja 245 mg tenofoviiridisoproksiilia (joka vastaa 300 mg tenofoviiridisoproksiilifumaraattia tai 136 mg tenofoviiriä).

Muut aineet ovat

Tabletin ydin:

kroskarmelloosinatrium (E468), hydroksipropyyliselluloosa (E463), laktoosimonohydraatti, magnesiumstearaatti (E572), mikrokiteinen selluloosa (E460), piidioksidi (E551), natriumlauryylisulfaatti.

Kalvopäällyste:

indigokarmiini (E132), makrogoli 3350 (E1521), polyvinyylialkoholi (osittain hydrolysoitu) (E1203), talkki (E553b), titaanidioksidi (E171), keltainen rautaoksidi (E172).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Stribild kalvopäällysteiset tabletit ovat vihreitä, kapselinmuotoisia tabletteja, joissa on yhdellä puolella merkintä "GSI" ja toisella puolella merkintä "1", jota ympäröi neliönmuotoinen ruutu. Stribild toimitetaan 30 tablettia sisältävissä purkeissa (joissa on mukana piigeelekuivausaine, joka on pidettävä purkissa, koska se suojaa tabletteja). Piigeelekuivausaine on pakattu erilliseen pussiin tai säiliöön eikä sitä saa niellä.

Seuraavat pakkauskoot ovat saatavana: pakkauksia, joissa on yksi purkki, joka sisältää 30 kalvopäällysteistä tablettia ja pakkauksia, joissa on 90 kalvopäällysteistä tablettia (3 purkkia, joissa kussakin 30 tablettia). Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanti

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi <{KK.VVVV}> <{kuukausi VVVV}>

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.

LIITE IV

**TIETEELLISET PÄÄTELMÄT JA PERUSTEET MYYNTILUPIEN EHTOJEN
MUUTTAMISELLE**

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt kobisistaattia/elvitegraviiria/emtrisitabiinia/tenofoviiridisoprosiilia koskevista määräämiskäytännöistä turvallisuuskatsauksista (PSUR), PRAC:n tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

Kun otetaan huomioon kliinisistä tutkimuksista, kirjallisuudesta ja spontaaneista ilmoituksista saatavilla olevat tiedot luuntiheyden pienenemisestä sekä todennäköinen vaikutusmekanismi, PRAC katsoo, että kobisistaatin/elvitegraviirin/emtrisitabiinin/tenofoviiridisoprosiilin ja luuntiheyden pienenemisen välinen syy-yhteys on ainakin kohtuullisen mahdollinen. PRAC katsoi myös, että luustoon liittyviä vaikutuksia koskevaa nykyistä varoitusta/varotoimea on vahvistettava entisestään. PRAC totesi, että kobisistaattia/elvitegraviiria/emtrisitabiinia/tenofoviiridisoprosiilia sisältävien valmisteiden valmistetietoja on muutettava vastaavasti.

Arvioituaan PRAC:n suosituksen CHMP on samaa mieltä PRAC:n yleisistä päätelmistä ja suosituksen perusteista.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Kobisistaattia/elvitegraviiria/emtrisitabiinia/tenofoviiridisoprosiilia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella lääkevalmistekomitea katsoo, että kobisistaattia/elvitegraviiria/emtrisitabiinia/tenofoviiridisoprosiilia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittasapaino on muuttumaton edellyttäen, että valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

Lääkevalmistekomitea suosittelee myyntiluvan (myyntilupien) muuttamista.