

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Stribild 150 mg/150 mg/200 mg/245 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 150 mg af elvitegravíri, 150 mg kóbístatí, 200 mg af emtrícítabíní og 245 mg af tenófóvír tvísóproxíli (sem jafngildir 300 mg af tenófóvír tvísóproxíl fúmaratí, eða 136 mg af tenófóvíri).

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver tafla inniheldur 10,4 mg laktósa (sem einhýdrat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

Græn, hylkislega, filmuhúðuð tafla, 20 mm x 10 mm að stærð, þrykkt með „GSI“ á annarri hliðinni og tölunni „1“ í ferningi á hinn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Stribild er ætlað til meðferðar gegn sýkingu af völdum alnæmisveiru af gerð 1 (HIV-1) hjá fullorðnum 18 ára og eldri, sem ekki hafa fengið meðferð með lyfjum gegn retróveirum áður eða eru smitaðir af HIV-1 veirunni án þekktra stökkbreytinga sem tengjast ónæmi fyrir einhverju af þeim þremur efnum gegn retróveirum sem er að finna í Stribild (sjá kafla 4.2, 4.4 og 5.1).

Stribild er einnig ætlað til meðferðar við HIV-1 sýkingu hjá unglingum á aldrinum 12 til < 18 ára sem vega ≥ 35 kg og eru smitaðir af HIV-1 veirunni án þekktra stökkbreytinga sem tengjast ónæmi fyrir einhverju af þeim þremur efnum gegn retróveirum sem er að finna í Stribild og sem hafa fengið eiturverkanir sem koma í veg fyrir notkun annarra meðferða sem innihalda ekki tenófóvír tvísóproxíl (TDF) (sjá kafla 4.2, 4.4 og 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð skal hafin af lækni með reynslu í meðferð HIV-sýkinga.

Skammtar

Fullorðnir og unglingar 12 ára og eldri sem vega a.m.k. 35 kg: Ein tafla einu sinni á dag með mat.

Ef sjúklingurinn tekur ekki skammt af Stribild en innan við 18 klst. hafa liðið frá þeim tíma þegar skammturinn er venjulega tekinn, skal sjúklingurinn taka Stribild með mat eins fljótt og auðið er og halda áfram eðlilegri skammtaáætlun. Ef meira en 18 klst. hafa liðið síðan sjúklingur átti að taka skammtinn af Stribild og nánast er komið að næsta skammti skal sjúklingur ekki taka skammtinn sem gleymdist heldur halda áfram venjulegri skammtaáætlun.

Ef sjúklingurinn kastar upp innan 1 klst. eftir töku Stribild, skal taka aðra töflu.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Engar upplýsingar liggja fyrir um ráðlagðan skammt fyrir sjúklinga eldri en 65 ára (sjá kafla 4.4 og 5.1). Sýna ætti varúð ef Stribild er gefið öldruðum sjúklingum (sjá kafla 4.4).

Fullorðnir með skerta nýrnastarfsemi

Ekki skal hefja notkun Stribild hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsun undir 70 ml/mín. (sjá kafla 4.4 og 5.2). Sjá kafla 4.4 varðandi það að hefja notkun Stribild hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsun undir 90 ml/mín.

Hætta skal notkun Stribild ef kreatínínúthreinsun fer niður fyrir 50 ml/mín. meðan á meðferð með Stribild stendur þar sem aðlaga þarf skammtabil fyrir emtrícítabín og tenófóvír tvísóproxíl en þetta er ekki hægt með samsettu töflunni með fasta skammtinum (sjá kafla 4.4 og 5.2). Sjá kafla 4.4 varðandi sjúklinga með kreatínínúthreinsun sem fer undir 70 ml/mín. meðan á meðferð með Stribild stendur.

Börn með skerta nýrnastarfsemi

Ekki er mælt með notkun Stribild hjá börnum yngri en 18 ára með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).

Skert lifrastarfsemi

Ekki þarf að aðlaga skammta af Stribild fyrir sjúklinga með vægt (Child Pugh stig A) eða miðlungs skerta (Child Pugh stig B) lifrastarfsemi. Stribild hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrastarfsemi (Child Pugh stig C). Því er ekki mælt með notkun Stribild fyrir sjúklinga með alvarlega skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Ef hætt er að gefa Stribild sjúklingum sem eru samhliða sýktir af HIV og lifrabólgu B veiru skal hafa náð eftirlit með þessum sjúklingum til að leita vísbendinga um versnun lifrabólgu (sjá kafla 4.4).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Stribild hjá börnum yngri en 12 ára eða sem vega < 35 kg (sjá kafla 5.2).

Lyfjagjöf

Stribild er til inntöku einu sinni á dag, með mat (sjá kafla 5.2). Ekki skal tyggja eða mylja filmuhúðuðu töfluna.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Sjúklingar sem hafa áður hætt meðferð með tenófóvír tvísóproxíl vegna eiturvekana á nýrnastarfsemi, burtséð frá því hvort áhrifin gengu til baka eftir að notkun var hætt.

Samhliða lyfjagjöf er frábending með lyfjum sem eru mjög háð CYP3A hvað varðar úthreinsun og þar sem aukin plasmabéttni tengist alvarlegum og/eða lífshættulegum atvikum. Því má ekki gefa Stribild samhliða lyfjum sem innihalda, en takmarkast ekki við, eftirfarandi (sjá kafla 4.5):

- alfa 1 adrenvirkir viðtakablokkar: alfúzósín
- lyf við hjartsláttaróreglu: amíódarón, kínidín
- ergot afleiður: dihyd róergotamín, ergometrín, ergotamín
- lyf sem hafa áhrif á þarmahreyfingar: císapríð
- HMG Co-A redúktasahemlar: lovastatín, simvastatín
- sefandi lyf/geðrofslyf: pimozíð, lúrasídón
- PDE 5 hemlar: sildenafil til meðferðar við lungnaháþrýstingi
- róandi lyf/svefnlyf: mídazólám til inntöku, tríazólám

Samhliða lyfjagjöf er frábending með lyfjum sem eru öflugir CYP3A örvar vegna hugsanlegs skorts á veirusvörun og hugsanlegs þols gagnvart Stribild. Því má ekki gefa Stribild samhliða lyfjum sem innihalda, en takmarkast ekki við, eftirfarandi (sjá kafla 4.5):

- krampalyf: karbamasepín, fenóbarbítal, fenýtóín
- lyf gegn mýkóbakteríu-tegundum: rifampicín
- jurtalyf: Jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*)

Samhliða lyfjagjöf með dabigatran etexilati, P-glýkóprótein (P-gp) hvarfefni, er frábending (sjá kafla 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Áhrif á nýru og bein hjá fullorðnum

Áhrif á nýru

Emtrícítabín og tenófóvír skiljast aðallega út um nýru með samblandi af gauklasíun og virkri pípluseytingu. Tilkynnt hefur verið um nýrnabilun, skerta nýrnastarfsemi, kreatínínhækkun, blóðfosfatsskort og aðlægan píplukvilla (þ.m.t. Fanconi heilkenni) við notkun tenófóvírs tvísóproxíls (sjá kafla 4.8).

Eins og er liggja ekki fyrir nægar upplýsingar til þess að ákvarða hvort samhliða lyfjagjöf tenófóvírs tvísóproxíls og kóbísistats tengist aukinni hættu á aukaverkunum á nýru samanborið við meðferðir sem fela í sér tenófóvír tvísóproxíl án kóbísistats.

Sjúklingar sem hafa áður hætt meðferð með tenófóvír tvísóproxíli vegna eiturvekana á nýrnastarfsemi, burtséð frá því hvort áhrifin gengu til baka eftir að notkun var hætt, ættu ekki að fá meðferð með Stribild (sjá kafla 4.3).

Eftirlit með nýrnastarfsemi

Áður en meðferð er hafin með Stribild

Reikna skal út kreatínínúthreinsun og ákvarða skal glúkósa í þvagi og prótín í þvagi hjá öllum sjúklingum. Ekki skal hefja notkun Stribild hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsun < 70 ml/mín. Mælt er með að hefja ekki meðferð með Stribild hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsun < 90 ml/mín. nema Stribild sé, að loknu mati á mögulegum meðferðarkostum, ákjósanlegasta meðferðin fyrir viðkomandi sjúkling.

Meðan á meðferð stendur með Stribild

Fylgjast skal með kreatínínúthreinsun, fosfati í sermi, glúkósa í þvagi og prótíni í þvagi á fjögurra vikna fresti á fyrsta árinu og síðan á þriggja mánaða fresti meðan á meðferð með Stribild stendur. Tíðara eftirlit þarf með nýrnastarfsemi hjá sjúklingum sem eiga skerta nýrnastarfsemi á hættu.

Kóbísistat hamlar pípluseytingu kreatíníns og kann að valda vægri aukningu kreatíníns í sermi og vægri minnkun kreatínínúthreinsunar (sjá kafla 4.8). Hafa skal náð eftirlit með öryggi nýrna hjá sjúklingum sem sýnt hefur verið fram á aukningu kreatíníns í sermi sem nemur meira en 26,5 $\mu\text{mol/l}$ (0,3 mg/dl) frá grunnildi.

Sjá einnig undir Samhliða gjöf annarra lyfja hér að neðan.

Nýrnameðferð

Ef fosfat í sermi er < 0,48 mmól/l (1,5 mg/dl) eða kreatínínúthreinsun lækkuð í < 70 ml/mín. skal nýrnastarfsemi metin aftur innan viku, þ.m.t. með mælingum á þéttni glúkósa í blóði, kalíum í blóði og glúkósa í þvagi (sjá kafla 4.8). Mælt er með því að hætta notkun Stribild hjá sjúklingum við lækun kreatínínúthreinsunar í < 70 ml/mín. meðan á meðferð stendur nema talið sé að hugsanlegur ávinningur af þessari samsetningu með lyfjum gegn retróveirum fyrir viðkomandi sjúkling vegi þyngra

en hugsanleg áhætta af því að halda áfram meðferð. Einnig má íhuga að stöðva meðferð með Stribild ef nýrnastarfsemi versnar smátt og smátt og engar aðrar orsakir liggja fyrir.

Stöðva skal notkun Stribild hjá sjúklingum með staðfesta lækkun kreatínínúthreinsunar í < 50 ml/mín. (þar sem ekki er hægt að framkvæma nauðsynlega aðlögun skammta með samsettu töflunni með fasta skammtinum) eða með lækkun þéttni fosfats í sermi í $< 0,32$ mmól/l (1,0 mg/dl) (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Áhrif á bein

Afbrigðileiki í beinum eins og beinmeyra, sem getur komið fram sem þrálátur eða versnandi beinverkur og getur í sjaldgæfum tilvikum stuðlað að broti, getur tengst aðlægum píplukvilla í nýrum af völdum tenófóvír tvísóproxíls (sjá kafla 4.8).

Í 3. stigs rannsókninni GS-US-236-0103, var BMD metin hjá óslembuðum undirhópi 120 einstaklinga (Stribild hópurinn $n = 54$; hópurinn sem fékk atazanavír örvað með rítónavíri (ATV/r) og emtrícítabín (FTC)/tenófóvír tvísóproxíli $n = 66$). Meðalpróséntulækkun BMD frá grunnildi fram í viku 144 var í Stribild hópnum sambærileg við hópinn sem fékk ATV/r+FTC/tenófóvír tvísóproxíl við lendarhrygg ($-1,43\%$ samanborið við $-3,68\%$, í sömu röð) og mjöðm ($-2,83\%$ samanborið $-3,77\%$, í sömu röð). Í 3. stigs rannsóknunum GS-US-236-0102 og GS-US-236-0103 komu fram beinbrot hjá 27 einstaklingum (3,9%) í Stribild hópnum, 8 einstaklingum (2,3%) í EFV/FTC/tenófóvír tvísóproxíl hópnum og 19 einstaklingum (5,4%) í ATV/r+FTC/tenófóvír tvísóproxíl hópnum.

Greint hefur verið frá minnkaðri beinþéttni með tenófóvír tvísóproxíli í slembiröðuðum klínískum samanburðarrannsóknum sem stóðu í allt að 144 vikur hjá sjúklingum sem voru sýktir af HIV eða HBV. Minnkuð beinþéttni batnaði venjulega eftir að meðferð var hætt.

Í öðrum rannsóknum (framsýnum og þversniðs) kom mesta lækkunin á beinþéttni fram hjá sjúklingum sem fengu meðferð með tenófóvír tvísóproxíli sem hluta meðferðar sem innihélt örvaðan próteasahemil. Á heildina litið, í ljósi afbrigðileika í beinum tengdum tenófóvír tvísóproxíli og takmarkaðra langtímagagna um áhrif tenófóvír tvísóproxíls á heilbrigði beina og hættu á brotum, skal íhuga aðrar meðferðir handa sjúklingum með beinþynningu eða með sögu um beinbrot.

Ef grunur leikur á afbrigðileika í beinum eða slíkt greinist skal leita viðeigandi sérfræðiráðgjafar.

Áhrif á nýru og bein hjá börnum

Óvissa ríkir um langtímaáhrif tenófóvír tvísóproxíls á bein og eiturvekun á nýru. Ennfremur er ekki fullvíst að eiturvekun á nýru gangi til baka. Því er mælt með þverfaglegri nálgun til að meta með vinunandi hætti ávinning og áhættu af meðferð í hverju tilviki fyrir sig, ákveða viðeigandi eftirlit meðan á meðferð stendur (þar með talið ákvörðun um að hætta meðferð) og meta þörf á uppbótarmeðferð.

Áhrif á nýru

Greint hefur verið frá aukaverkunum á nýru sem samræmast aðlægum píplukvilla í nýrum (proximal renal tubulopathy) hjá HIV-1 sýktum börnum á aldrinum 2 til < 12 ára í klínískri rannsókn á tenófóvír tvísóproxíli (GS-US-104-0352) (sjá kafla 4.8 og 5.1).

Eftirlit með nýrnastarfsemi

Meta skal nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun, glúkósa og prótín í þvagi) áður en meðferð hefst og fylgjast skal með kreatínínúthreinsun, fosfati í sermi, glúkósa og prótíni í þvagi meðan á meðferð stendur eins og hjá HIV-1 sýktum fullorðnum (sjá hér að ofan).

Nýrnameðferð

Ef staðfest er að fosfat í sermi er $< 0,96$ mmól/l (3,0 mg/dl) hjá barni sem er að fá meðferð með Stribild þarf að endurmeta nýrnastarfsemi innan viku, meðal annars þarf að mæla gildi glúkósa og kalíum í blóði og glúkósa í þvagi (sjá kafla 4.8, aðlægur píplukvilli). Ef grunur er um nýrnakvilla eða merki finnast um nýrnakvilla, skal hafa samráð við sérfræðing í nýrnasjúkdómum og íhuga að gera hlé á meðferð. Einnig ætti að íhuga að gera hlé á meðferð með Stribild ef nýrnastarfsemi fer versnandi

jafnt og þétt án þess að önnur ástæða finnist fyrir því. Eins og hjá fullorðnum skal hafa náíð eftirlit með áhættu fyrir nýru unglinga þegar aukning kreatíníns í sermi sem nemur meira en 26,5 $\mu\text{mol/l}$ (0,3 mg/dl) frá upphafsgildi hefur verið staðfest (sjá hér að ofan).

Samhliða meðferð og hætta á eiturveikunum á nýru

Sömu ráðleggingar gilda og hjá fullorðnum (sjá Samhliða gjöf annarra lyfja hér að neðan).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er mælt með notkun Stribild hjá börnum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2). Ekki á að hefja meðferð með Stribild hjá börnum með skerta nýrnastarfsemi og stöðva á meðferð hjá börnum ef nýrnastarfsemi skerðist meðan á meðferð með Stribild stendur.

Áhrif á bein

Tenófóvír tvísóproxíl getur valdið lækkun á beinþéttni. Áhrif lækkunar á beinþéttni af völdum tenófóvír tvísóproxíls á langtímaheilbrigði beina og hættu á beinbrotum í framtíðinni eru óviss (sjá kafla 5.1).

Í klínískri rannsókn hjá HIV-1 sýktum sjúklingum á aldrinum 12 til < 18 ára (N = 50) sem ekki höfðu áður fengið meðferð, kom fram smávægileg lækkun á meðal Z-stig beinþéttni eftir meðferð með Stribild (sjá kafla 4.8).

Ef grunur leikur á afbrigðileika í beinum hjá börnum eða merki finnast um slíkt ætti að hafa samráð við innkirtlasérfræðing og/eða sérfræðing í nýrnasjúkdómum.

Sjúklingar með HIV sem samhliða eru sýktir af lifrabólgu B eða C veiru

Sjúklingar með langvinna lifrabólgu B eða C sem eru á meðferð gegn retróveirum eru í aukinni hættu á að fá alvarlegar, og hugsanlega banvænar, aukaverkanir á lifur.

Læknum ber að skoða leiðbeiningar sem nú eru í gildi varðandi meðferð við HIV til að hafa sem bestan hemil á HIV-sýkingu hjá sjúklingum sem einnig eru sýktir af lifrabólgu B veiru (HBV).

Ef samhliða er gefin meðferð gegn veirum við lifrabólgu B eða C, ber einnig að kynna sér viðeigandi Samantektir á eiginleikum lyfs fyrir þau lyf. Ekki skal gefa Stribild samhliða öðrum lyfjum sem innihalda tenófóvír tvísóproxíl, lamívúdín eða adefóvír tvípívoxíl sem notuð eru til meðferðar við sýkingu af völdum lifrabólguveiru B.

Þegar Stribild meðferð er hætt hjá sjúklingum sem eru samhliða sýktir af HIV og lifrabólgu B veiru getur slíkt tengst alvarlegri og bráðri versnun lifrabólgu. Hafa skal náíð eftirlit með sjúklingum sem eru samhliða sýktir af HIV og lifrabólgu B veiru sem hætta notkun Stribild, bæði með klínísku eftirliti og rannsóknum, í að minnsta kosti nokkra mánuði eftir að meðferð lýkur. Ef við á má hefja meðferð gegn lifrabólgu B. Hjá sjúklingum með langt genginn lifrarsjúkdóm eða skorpulifur er ekki mælt með að meðferð sé hætt þar sem versnun lifrabólgu eftir að meðferð lýkur gæti leitt til lifrabilunar.

Lifrarsjúkdómar

Öryggi og virkni Stribild hafa ekki verið staðfest hjá sjúklingum með umtalsverða undirliggjandi kvilla í lifur. Lyfjahvörf emtrícítabíns hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með skerta lifrarsarfsemi. Lyfjahvörf elvitegravírs, kóbísistats og tenófóvírs hafa verið rannsökuð hjá sjúklingum með miðlungs skerta lifrarsarfsemi. Stribild hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarsarfsemi (Child Pugh stig C). Engrar skammtaæðlögunar er þörf á Stribild hjá sjúklingum með vægt (Child Pugh stig A) eða miðlungs (Child Pugh stig B) skerta lifrarsarfsemi (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Hjá sjúklingum sem fyrir hafa starfstruflun í lifur, þ.m.t. langvinna, virka lifrabólgu, er aukin tíðni afbrigðilegrar lifrarsarfsemi við samsetta meðferð gegn retróveirum (CART, *combination antiretroviral therapy*) og hafa skal eftirlit með þeim í samræmi við hefðbundna starfshætti. Ef

vísbendingar eru um versnun lifrarsjúkdómsins hjá slíkum sjúklingum verður að íhuga að rjúfa eða hætta meðferð.

Líkamsþyngd og efnaskiptabreytur

Aukning í líkamsþyngd og gildum blóðfitu og glúkósa getur komið fram við meðferð gegn retróveirum. Þær breytingar geta að hluta tengst stjórnun sjúkdómsins og lífsstíl. Hvað varðar blóðfitu eru í sumum tilvikum vísbendingar um að meðferðin sjálf hafi þessi áhrif en varðandi aukningu líkamsþyngdar eru ekki sterkar vísbendingar um að nein ákveðin meðferð hafi þessi áhrif. Vísað er til samþykktara leiðbeininga um HIV meðferð vegna eftirlits með blóðfitu og glúkósa. Blóðfituröskun skal meðhöndla eins og klínískt á við.

Starfstruflun í hvatberum eftir útsetningu í móðurkviði

Núkleós(t)íðhliðstæður kunna að hafa áhrif á starfsemi hvatbera mismunandi mæli, sem kemur greinilegast fram með stavúdíni, dídanósíni og zídóvúdíni. Greint hefur verið frá starfstruflun í hvatberum hjá HIV neikvæðum ungbörnum sem voru útsett fyrir núkleósíðhliðstæðum í móðurkviði og/eða eftir fæðingu; slíkt hefur að mestu tengst meðferð með zídóvúdíni. Helstu aukaverkanir sem greint hefur verið frá eru truflanir í blóði (blóðleysi, dauðkyrningafæð) og truflanir á efnaskiptum (laktathækkun í blóði, lípasahækkun í blóði). Þessar aukaverkanir voru oft skammvinnar. Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur verið greint frá truflunum í taugakerfi sem koma seint fram (ofstælingu, krömpum, óeðlilegri hegðun). Hvort slíkar truflanir í taugakerfi eru skammvinnar eða varanlegar er enn ekki vitað. Þessar niðurstöður skal íhuga varðandi hvert það barn sem útsett er í móðurkviði fyrir núkleós(t)íðhliðstæðum, með alvarlegar klínískar niðurstöður af óþekktum orsökum, einkum taugafræðilegar niðurstöður. Þessar niðurstöður hafa ekki áhrif á núgildandi ráðleggingar hér á landi um notkun meðferðar gegn retróveirum hjá þunguðum konum til að hindra HIV-smit frá móður til barns.

Ónæmisendurvirkjunarheilkenni (Immune Reactivation Syndrome)

Hjá HIV-sýktum sjúklingum, með alvarlegan ónæmisbrest við upphaf CART, getur komið fram bólgusvörun við einkennalausum tækifærissýklum eða leifum þeirra og valdið alvarlegu klínísku ástandi eða versnun einkenna. Að jafnaði hefur slík svörun komið fram á fyrstu vikum eða mánuðum eftir að CART er hafin. Dæmin sem um ræðir eru meðal annars sjónubólga vegna cytómegalóveiru, útbreiddar og/eða afmarkaðar sýkingar af völdum mykóbaktería og lungnabólga af völdum *Pneumocystis jirovecii*. Meta skal öll bólgueinkenni og hefja meðferð þegar þarf.

Einnig hefur verið tilkynnt um sjálfsonæmisraskanir (svo sem Graves sjúkdóm og sjálfsofnæmis lifrabólgu) þegar um ónæmisendurvirkjun er að ræða. Hins vegar er sá tími sem tilkynnt hefur verið um fram að því að vart verður við sjúkdóm breytilegri og slík tilvik geta átt sér stað mörgum mánuðum eftir að meðferð er hafin.

Tækifærissýkingar

Sjúklingar sem fá Stribild, eða hvaða aðra meðferð gegn retróveirum sem er, geta haldið áfram að fá tækifærissýkingar og aðra fylgikvilla HIV-sýkingar og því ættu þeir að vera áfram undir nánun eftirliti lækna sem reynslu hafa af meðferð sjúklinga með HIV-tengda sjúkdóma.

Beindrep

Þrátt fyrir að orsökina sé talin margþætt (þar með talin notkun barkstera, áfengisneysla, öflug ónæmisbæling, hár líkamsþyngdarstuðull (BMI)) hefur einkum verið greint frá beindrepi hjá sjúklingum með langt genginn HIV-sjúkdóm og/eða sjúklingum sem hafa notað CART í langan tíma. Sjúklingum skal ráðlagt að leita læknaaðstoðar ef þeir finna fyrir verkjum eða sársauka í liðum, stífleika í liðum eða eiga erfitt með hreyfingar.

Samhliða gjöf annarra lyfja

Stribild er ætlað til notkunar sem heildstæð meðferð gegn HIV-1 sýkingu og má ekki gefa samhliða öðrum lyfjum gegn retróveirum (sjá kafla 4.5).

Ekki skal gefa Stribild samhliða öðrum lyfjum sem innihalda tenófóvír tvísóproxíl, lamivúdín eða adefóvír tvípívoxíl sem notuð eru til meðferðar gegn sýkingu af völdum lifrabólgu B veiru eða öðrum lyfjum sem innihalda tenófóvír alafenamíð.

Samhliða notkun með lyfjum sem hafa eiturverkanir á nýru

Forðast skal að nota Stribild við samhliða notkun eða ef nýlega hafa verið notuð lyf með eiturverkun á nýru, t.d. amínóglýkósíð, amfóterísín B, foskarnet, gancíklóvír, pentamídín, vankómýsín, cídófóvír eða interleukín 2 (einnig kallað aldesleukín) (sjá kafla 4.5). Ef samhliða notkun Stribild og lyfja sem hafa eiturverkanir á nýru er óhjákvæmileg, skal fylgjast með nýrnastarfsemi vikulega.

Tilkynnt hefur verið um tilvik bráðrar nýrnabilunar eftir að meðferð var hafin með stórum skömmtum af bólgueyðandi gigtarlyfjum (NSAID) hjá sjúklingum sem fengu meðferð með tenófóvír tvísóproxíli og voru með áhættuþætti hvað varðar truflun á nýrnastarfsemi. Ef Stribild er gefið samhliða bólgueyðandi gigtarlyfi, skal fylgjast með nýrnastarfsemi á fullnægjandi hátt.

Kröfur um getnaðarvarnir

Konur á barneignaraldri þurfa annaðhvort að nota hormónagetnaðarvörn sem inniheldur a.m.k. 30 µg af etínýlestradíóli og inniheldur dróspírenón eða norgestimát sem prógestógen eða nota aðra áreiðanlega getnaðarvörn (sjá kafla 4.5 og 4.6). Forðast skal notkun Stribild með getnaðarvarnarlyfjum til inntöku sem innihalda önnur prógestógen (sjá kafla 4.5). Gert er ráð fyrir að plasmabéttni dróspírenóns aukist eftir samhliða gjöf Stribild og mælt er með klínísku eftirliti vegna hugsanlegrar blóðkalíumhækkunar (sjá kafla 4.5)

Samhliða notkun með ákveðnum lyfjum gegn lifrabólgu C veiru

Sýnt hefur verið fram á að samhliða gjöf tenófóvír tvísóproxíls og ledípasvírs/sófosbúvírs, sófosbúvírs/velpatasvírs eða sófosbúvírs/velpatasvírs/voxílaprevírs eykur plasmabéttni tenófóvírs, einkum þegar það er notað samhliða meðferð gegn HIV sem inniheldur tenófóvír tvísóproxíl og lyfjahvarfahvata (rítónavír eða kóbísistat). Öryggi tenófóvír tvísóproxíls við samhliða gjöf ledípasvírs/sófosbúvírs, sófosbúvírs/velpatasvírs eða sófosbúvírs/velpatasvírs/voxílaprevírs og lyfjahvarfahvata hefur ekki verið staðfest. Taka skal tillit til hugsanlegrar áhættu og ávinnings sem tengist samhliða gjöf ledípasvírs/sófosbúvírs, sófosbúvírs/velpatasvírs eða sófosbúvírs/velpatasvírs/voxílaprevírs og Stribild, einkum hjá sjúklingum sem eru í aukinni hættu á truflun á nýrnastarfsemi. Hafa skal eftirlit með sjúklingum sem fá Stribild samhliða ledípasvíri/sófosbúvíri, sófosbúvíri/velpatasvíri eða sófosbúvíri/velpatasvíri/voxílaprevíri vegna aukaverkana sem tengjast tenófóvír tvísóproxíli.

Aldraðir

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um Stribild hjá sjúklingum eldri en 65 ára. Þar sem líkur á skertri nýrnastarfsemi eru meiri hjá öldruðum en yngri sjúklingum skal gæta varúðar þegar Stribild er gefið öldruðum.

Meðganga

Sýnt hefur verið fram á að meðferð með kóbísistati og elvitegravíri á öðrum og síðasta þriðjungu meðgöngu leiðir til minnkaðrar útsetningar fyrir elvitegravíri (sjá kafla 5.2). Gildi kóbísistats lækka og hugsanlegt er að það veiti ekki nægilega örvun. Slík verulega minnkuð útsetning fyrir elvitegravíri kann að leiða til veirufræðilegs meðferðarbrests og aukinnar hættu á HIV-smiti frá móður til barns. Því skal ekki hefja meðferð með Stribild á meðgöngu og skipta skal yfir í aðra meðferð hjá konum sem verða þungar meðan á meðferð með Stribild stendur (sjá kafla 4.6).

Hjálparefni

Stribild inniheldur laktósa einhýdrat. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Þar sem Stribild inniheldur elvitegravír, kóbísistat, emtrícítabín og tenófóvír tvísóproxíl geta allar þær milliverkanir sem greindar hafa verið hjá hverju þessara virku efna átt við um Stribild. Stribild er ætlað sem heildar meðferð til meðferðar gegn HIV-1 sýkingu og ekki má gefa það samhliða öðrum lyfjum gegn retróveirum. Því liggja ekki fyrir upplýsingar um lyfjamilliverkanir við önnur lyf gegn retróveirum (svo sem próteasahemla og bakritahemla sem ekki eru nukleósíðar) (sjá kafla 4.4). Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

Kóbísistat er öflugur CYP3A hemill háður verkunarhætti og CYP3A hvarfefni. Kóbísistat er einnig veikur CYP2D6 hemill og umbrotnar að örlitlu leyti fyrir tilstilli CYP2D6. Flutningsefnin sem kóbísistat hamlar eru m.a. P-gp, BCRP, OATP1B1 og OATP1B3.

Samhliða lyfjagjöf Stribild og lyfja sem umbrotna fyrst og fremst fyrir tilstilli CYP3A eða CYP2D6, eða sem eru hvarfefni P-gp, BCRP, OATP1B1 eða OATP1B3, kann að valda aukinni plasmabéttni þessara lyfja sem kann að auka eða lengja meðferðaráhrifin og aukaverkanir (sjá Frábendingar gegn samhliða lyfjagjöf og kafla 4.3). Samhliða gjöf Stribild og lyfja með virk(t) umbrotsefni sem er myndað af CYP3A getur leitt til minni plasmabéttni viðkomandi virkra umbrotsefna.

Samhliða lyfjagjöf Stribild og lyfja sem hamla CYP3A kann að draga úr úthreinsun kóbísistats en það veldur aukinni plasmabéttni kóbísistats.

Elvitegravír er vægur örvi og kann að örva CYP2C9 og/eða örvanleg UGT ensím. Sem slíkt kann það að auka plasmabéttni hvarfefna þessara ensíma. Elvitegravír umbrotnar fyrir tilstilli CYP3A og að örlitlu leyti fyrir tilstilli UGT1A1. Búið er við að lyf sem örva virkni CYP3A auki úthreinsun elvitegravírs en það veldur minni plasmabéttni elvitegravírs sem kann að draga úr meðferðaráhrifum af Stribild og valda myndun þols (sjá Frábendingar gegn samhliða lyfjagjöf og kafla 4.3).

Frábendingar gegn samhliða lyfjagjöf

Samhliða lyfjagjöf Stribild og tiltekinna lyfja sem umbrotna fyrst og fremst fyrir tilstilli CYP3A kann að valda aukinni plasmabéttni þessara lyfja sem kann að tengjast möguleika á alvarlegum og/eða lífshættulegum verkunum svo sem útlægum æðasamdrætti eða blóðþurrð (t.d., dihydrgotamín, ergotamín, ergometrín), vöðvakvilla svo sem rákvöðvalýsu (t.d. simvastatín, lovastatín) eða langvarandi eða aukin sæfing eða öndunarbæling (t.d. mídazólám til inntöku eða tríazólám). Samhliða lyfjagjöf Stribild og annarra lyfja sem umbrotna fyrst og fremst fyrir tilstilli CYP3A, svo sem amíóðarón, kínidín, císapríd, pimozíð, lúrasíðón, alfuzosín og sildenafil til meðferðar við lungnaháþrýstingi, er frábending (sjá kafla 4.3).

Samhliða lyfjagjöf Stribild og tiltekinna lyfja sem örva CYP3A, svo sem jóhannesarjurtar (*Hypericum perforatum*), rifampicíns, karbamasepíns, fenóbarbítals og fenýtóíns, kann að valda verulegri minnkun á plasmabéttni kóbísistats og elvitegravírs, en það getur dregið úr meðferðaráhrifum og valdið myndun þols (sjá kafla 4.3).

Ekki er mælt með samhliða notkun

Lyf sem hverfa brott um nýru

Þar sem emtrícítabín og tenófóvír hverfa fyrst og fremst brott um nýrun getur samhliða lyfjagjöf Stribild og lyfja sem draga úr nýrnastarfsemi eða eru í samkeppni um virka pípluseytingu (t.d. cídófóvír) aukið sermisstyrk emtrícítabíns, tenófóvírs og/eða lyfsins sem er gefið samhliða.

Forðast skal notkun Stribild sé verið að nota lyf með eiturveikun á nýru eða hafi þau verið notuð nýverið. Nokkur dæmi um slík lyf eru, en eru ekki bundin við, amínóglýkósíð, amfóterísín B, foskarnet, gancíklóvír, pentamídín, vankómýsín, cídófóvír eða interleukín-2 (nefnist einnig aldesleukín).

Aðrar milliverkanir

Milliverkanir milli efnispátta Stribild og lyfja sem hugsanlega eru gefin samhliða eru taldar upp í töflu 1 hér á eftir (aukning er gefin til kynna sem „↑“, lækkun sem „↓“, engin breyting sem „↔“). Þær milliverkanir sem lýst er eru ýmist byggðar á rannsóknunum sem framkvæmdar voru á innihaldsefnum Stribild sem einstökum efnum og/eða ásamt öðrum efnum, eða þær eru hugsanlegar lyfjamilliverkanir sem kunna að koma fram við notkun Stribild.

Tafla 1: Milliverkanir milli stakra efnispátta Stribild og annarra lyfja

Lyf eftir virkniflokki	Áhrif á lyfjapéttni Meðalprósentrubreyting á AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf með Stribild
SÝKLALYF		
Sveppalyf		
Ketókónasól (200 mg tvisvar á dag)/elvitegravír (150 mg einu sinni á dag) ²	Elvitegravír: AUC: ↑ 48% C _{min} : ↑ 67% C _{max} : ↔ Styrkur ketókónasóls og/eða kóbísistats kann að aukast við samhliða lyfjagjöf Stribild.	Við lyfjagjöf samhliða Stribild, skal hámarks dagsskammtur ketókónasóls ekki vera meiri en 200 mg á dag. Sýna ber varúð og mælt er með klínísku eftirliti meðan á samhliða lyfjagjöf stendur.
Itrakónasól ³ Vorikónasól ³ Posakónasól ³ Flúkónasól	Milliverkanir ekki rannsakaðar við nein innihaldsefni Stribild. Styrkur itrakónasóls, flúkónasóls og posakónasóls kann að aukast við samhliða lyfjagjöf með kóbísistati. Styrkur vorikónasóls kann að aukast eða minnka við samhliða lyfjagjöf með Stribild.	Klínísk eftirlit skal fara fram við lyfjagjöf með Stribild. Við lyfjagjöf samhliða Stribild, skal hámarks dagsskammtur itrakónasóls ekki vera meiri en 200 mg á dag. Ráðlagt er að meta ávinnings-áhættuhlutfall til þess að réttlæta notkun vorikónasóls með Stribild.

Lyf eftir virkniflokki	Áhrif á lyfjapéttni Meðalpróséntubreyting á AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf með Stribild
Lyf gegn mýkóbakteríu-tegundum		
Rifabútín (150 mg annan hvern dag)/elvitegravír (150 mg einu sinni á dag)/kóbísistat (150 mg einu sinni á dag)	Samhliða lyfjagjöf með rifabútíni, sem er öflugur CYP3A örvi, kann að valda verulegri minnkun á plasmapéttni kóbísistats og elvitegravírs, en það getur dregið úr meðferðaráhrifum og valdið myndun þols. Rifabútín: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ 25 O-desasetýl rifabútín AUC: ↑ 525% C_{min}: ↑ 394% C_{max}: ↑ 384% Elvitegravír: AUC: ↓ 21% C_{min}: ↓ 67% C_{max}: ↔	Samhliða lyfjagjöf Stribild og rifabútíns er ekki ráðlögð. Ef þörf er á þessari samsetningu er ráðlagður skammtur af rifabútíni 150 mg 3 sinnum í viku á tilteknum dögum (til dæmis mánudag -miðvikudag-föstudag). Mælt er með auknu eftirliti með aukaverkunum tengdum rifabútíni, svo sem dauðkjörningafæð og æðahjúpsbólgu vegna óvæntrar aukningar á útsetningu fyrir desasetýl-rifabútíni. Frekari minnkun skammta af rifabútíni hefur ekki verið rannsökuð. Hafa skal í huga að 150 mg skammtur tvisvar í viku veitir hugsanlega ekki ákjósanlegustu útsetningu fyrir rifabútíni sem leiðir til hættu á þoli gagnvart rifamycíni og meðferðarbresti.
Veirulyf gegn lifrabólguveiru C (HCV)		
Ledipasvír/sófosbúvír	Milliverkanir ekki rannsakaðar með Stribild. Gjöf samhliða Stribild getur leitt til aukinnar útsetningar fyrir tenófovíri.	Aukin plasmapéttni tenófovírs vegna samhliða gjafar Stribild og ledipasvís/sófosbúvís getur aukið aukaverkanir sem tengjast tenófovír tvísóproxíli, þar með talið á nýrun. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi tenófovír tvísóproxíls við notkun samhliða ledipasvíri/sófosbúvíri og lyfjahvarfahvata (t.d. kóbísistati). Gæta skal varúðar við notkun þessarar samsetningar með tíðu eftirliti á nýrnastarfsemi, ef aðrir möguleikar eru ekki til staðar (sjá kafla 4.4).
Ledipasvír/sófosbúvír (90 mg/400 mg einu sinni á dag) + elvitegravír/kóbísistat (150 mg/150 mg einu sinni á dag)	Hafa komið fram: Ledipasvír: AUC: ↑ 78% C_{min}: ↑ 91% C_{max}: ↑ 63% Sófosbúvír: AUC: ↑ 36% C_{min}: Á ekki við C_{max}: ↑ 33% GS-331007⁵: AUC: ↑ 44% C_{min}: ↑ 53% C_{max}: ↑ 33% Elvitegravír: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 36% C_{max}: ↔ Kóbísistat: AUC: ↑ 59% C_{min}: ↑ 325% C_{max}: ↔	

Lyf eftir virkniflokki	Áhrif á lyfjapéttni Meðalpróséntubreyting á AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf með Stribild
Sófosbúvír/velpatasvír (400 mg/100 mg einu sinni á dag) + elvitegravír/kóbísistat/ emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl (150 mg/150 mg/200 mg/245 mg einu sinni á dag)	Sófosbúvír: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007⁵: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 45% Velpatasvír: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 37% Elvitegravír: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Kóbísistat: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 71% Emtrícítabín: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenófóvír: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 36% C_{min}: ↑ 45%	Aukin plasmaþéttni tenófóvírs vegna samhliða gjafar Stribild og sófosbúvírs/velpatasvírs getur aukið aukaverkanir sem tengjast tenófóvír tvísóproxíli, þar með talið á nýrun. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi tenófóvír tvísóproxíls við notkun samhliða sófosbúvíri/velpatasvíri og lyfjahvarfahvata (t.d. kóbísistat). Gæta skal varúðar við notkun þessarar samsetningar með tíðu eftirliti á nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).

Lyf eftir virkniflokki	Áhrif á lyfjapéttni Meðalpróséntubreyting á AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf með Stribild
Sófosbúvír/velpatasvír/ voxílaprevír (400 mg/100 mg/ 100 mg+100 mg einu sinni á dag) ⁶ + emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl (200 mg/245 mg einu sinni á dag) ⁷	Samhliða gjöf með Stribild getur valdið aukinni útsetningu fyrir tenófóvíri. Emtrícítabín: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenófóvír: AUC: ↑ 39% C_{max}: ↑ 48% C_{min}: ↑ 47%	Aukin plasmaþéttni tenófóvírs vegna samhliða gjafar Stribild og sófosbúvírs/velpastasvírs/voxílaprevírs getur aukið aukaverkanir sem tengjast tenófóvír tvísóproxíli, þar með talið á nýrun. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi tenófóvír tvísóproxíls við notkun samhliða sófosbúvíri/velpastasvíri/voxílaprevíri og lyfjahvarfahvata (t.d. kóbísistati).
Sófosbúvír/velpatasvír/ voxílaprevír (400 mg/100 mg/ 100 mg+100 mg einu sinni á dag) ⁶ + elvítegravír/kóbísistat (150 mg/150 mg einu sinni á dag) ⁸	Sófosbúvír: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 27% C_{min}: N/A GS-331007⁵: AUC: ↑ 43% C_{max}: ↔ C_{min}: N/A Velpatasvír: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 46% Voxílaprevír: AUC: ↑ 171% C_{max}: ↑ 92% C_{min}: ↑ 350% Elvítegravír: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 32% Kóbísistat: AUC: ↑ 50% C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 250%	Gæta skal varúðar við notkun þessarar samsetningar með tíðu eftirliti á nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).

Lyf eftir virkniflokki	Áhrif á lyfjapéttni Meðalpróséntubreyting á AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf með Stribild
Núkleósíðabakritahemlar (NRTIs)		
Dídanósín	Samhliða gjöf tenófóvír tvísóproxíls og dídanósíns leiðir til 40-60% hækkunar altækrar útsetningar (systemic exposure) fyrir dídanósíni.	Samhliða gjöf Stribild og dídanósíns er ekki ráðlögð. Aukin altæk útsetning fyrir dídanósíni getur aukið aukaverkanir sem tengjast dídanósíni. Mjög sjaldan hefur verið greint frá brisbólgu og mjólkursýrublóðsýringu, stundum banvænum. Samhliða gjöf tenófóvír tvísóproxíls og dídanósíns í skammtinum 400 mg á dag hefur verið sett í samhengi við verulega lækkaða CD4 frumutalningu, hugsanlega vegna milliverkunar innan frumu sem eykur fosfórýlerað (þ.e. virkt) dídanósín. Minnkaður skammtur af dídanósíni (250 mg) gefinn samhliða meðferð með tenófóvír tvísóproxíli hefur verið tengdur við háa tíðni veirufraðilegs meðferðarbrests (virological failure) við ýmsar prófaðar meðferðasamsetningar til meðferðar gegn HIV-1 sýkingu. Sé hins vegar verið að hefja notkun Stribild hjá sjúklingum sem hafa áður tekið dídanósín, eða ef verið er að hætta notkun Stribild og skipta yfir í meðferð með dídanósíni, er hugsanlegt að dídanósín og tenófóvír mælist í blóðvökva í stuttan tíma.
Makrólíðasýklalyf		
Klaritrómycín	Milliverkanir ekki rannsakaðar við nein innihaldsefni Stribild. Styrkur klaritrómycíns og/eða kóbísistats kann að breytast við samhliða lyfjagjöf Stribild.	Ekki er þörf á neinni aðlögun skammta af klaritrómycíni fyrir sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi eða vægt skerta nýrnastarfsemi (ClCr 60-90 ml/mín.). Mælt er með klínísku eftirliti fyrir sjúklinga með ClCr < 90 ml/mín. Handa sjúklingum með ClCr < 60 ml/mín. skal íhuga önnur sýklalyf.
Telitrómycín	Milliverkanir ekki rannsakaðar við nein innihaldsefni Stribild. Styrkur telitrómycíns og/eða kóbísistats kann að breytast við samhliða lyfjagjöf Stribild.	Mælt er með klínísku eftirliti meðan á samhliða lyfjagjöf stendur með Stribild.

Lyf eftir virkniflokki	Áhrif á lyfjapéttni Meðalprósentubreyting á AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf með Stribild
SYKURSTERAR		
Barksterar		
Barksterar sem umbreytast aðallega fyrir tilstilli CYP3A (þ.m.t. betametason, budesonid, fluticason, mometason, prednison, triamcinolon).	Milliverkanir ekki rannsakaðar við nein innihaldsefni Stribild. Plasmaþéttni þessara lyfja getur aukist þegar þau eru gefin samhliða Stribild, sem leiðir til lækkunar á sermiþéttni kortisóls.	Samhliðanotkun Stribild og barkstera sem umbreytast fyrir tilstilli CYP3A, (t.d. fluticason propionat og aðrir barksterar til notkunar í nef eða til innöndunar) geta aukið hættu á altækum barksteraáhrifum þ.m.t. Cushings heilkenni og nýrnahettubælingu. Samhliðanotkun er ekki ráðlögð með barksterum sem umbreytast fyrir tilstilli CYP3A nema hugsanlegur ávinningur fyrir sjúklinginn sé meiri en áhættan, en þá þarf að fylgjast með hvort sjúklingurinn verður fyrir altækum áhrifum barkstera. Íhuga skal notkun annarra barkstera, sem eru síður háðir umbroti CYP3A, t.d. beclometason til notkunar í nef eða til innöndunar, einkum ef um langtímanotkun er að ræða. Fyrir samhliða gjöf barkstera til notkunar á húð sem eru næmir fyrir CYP3A hömlun, sjá upplýsingar um ávísun barksterans fyrir aðstæður eða notkun sem auka altækt frásög.

Lyf eftir virkniflokki	Áhrif á lyfjapéttni Meðalprósentubreyting á AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf með Stribild
LYF eða BÆTIEFNI TIL INNTÖKU SEM INNIHALDA FJÖLGILDAR KATJÓNIR (t.d. Mg, Al, Ca, Fe, Zn)		
Sýrubindandi dreifa með magnesíum/áli (20 ml stakur skammtur)/elvitegravír (50 mg stakur skammtur)/rítónavír (100 mg stakur skammtur)	Elvitegravír (sýrubindandi dreifa ± 2 klst.): AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Elvitegravír (samþímis lyfjagjöf): AUC: ↓ 45% C_{min}: ↓ 41% C_{max}: ↓ 47% Plasmaþéttni elvitegravírs er minni við notkun sýrubindandi lyfja vegna myndunar efnaflóka (complex) í meltingarvegi en ekki vegna breytingar á sýrustigi í maga.	Ráðlagt er að láta líða minnst 4 klst. á milli lyfjagjafar Stribild og sýrubindandi lyfja, lyfja eða bætiefna til inntöku sem innihalda fjölgildar katjónir. Hvað varðar upplýsingar um önnur lyf sem draga úr sýrustyrk (t.d. H₂-viðtakablokkar og prótonpumpuhemlar), sjá Rannsóknir á öðrum lyfjum.
Kalsíum eða bætiefni sem innihalda járn (þ.m.t. fjölvítamín) Önnur sýrubindandi lyf sem innihalda katjónir Hægðalyf sem innihalda katjónir Súkralfat Jöfnuð (buffered) lyf	Milliverkanir ekki rannsakaðar við nein innihaldsefni Stribild. Gert er ráð fyrir að plasmaþéttni elvitegravírs sé minni við notkun sýrubindandi lyfja og lyfja eða bætiefna til inntöku sem innihalda fjölgildar katjónir, vegna myndunar efnaflóka (complex) í meltingarvegi en ekki vegna breytingar á sýrustigi í maga.	
SYKURSÝKISLYF TIL INNTÖKU		
Metformín	Milliverkanir ekki rannsakaðar við nein innihaldsefni Stribild. Kóbísistat hamlar MATE1 á afturkræfan hátt og styrkur metformíns kann að aukast við samhliða lyfjagjöf Stribild.	Mælt er með nákvæmu eftirliti með sjúklingum og aðlögun skammta af metformíni hjá sjúklingum sem taka Stribild.

Lyf eftir virkniflokki	Áhrif á lyfjapéttni Meðalpróséntubreyting á AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf með Stribild
DEYFANDI VERKJALYF		
Metadón/elvitegravír/kóbísistat	Metadón: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Kóbísistat: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Elvitegravír: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Engin þörf er á aðlögun skammta af metadóni.
Metadón/tenófóvír tvísóproxíl	Metadón: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Tenófóvír: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	
Búprenorfín/naloxón/ elvitegravír/kóbísistat	Búprenorfín: AUC: ↑ 35% C _{min} : ↑ 66% C _{max} : ↔ Naloxón: AUC: ↓ 28% C _{max} : ↓ 28% Kóbísistat: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Elvitegravír: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Engin þörf er á aðlögun skammta af búprenorfíni/naloxóni.

Lyf eftir virkniflokki	Áhrif á lyfjapéttni Meðalprósensubreyting á AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf með Stribild
GETNAÐARVARNIR TIL INNTÖKU		
Dróspírenón/etinýlestradíól (3 mg/0,02 mg stakur skammtur)/kóbísistat (150 mg einu sinni á dag)	Milliverkanir ekki rannsakaðar við Stribild. Áætlað Dróspírenón: AUC: ↑	Plasmaþéttni dróspírenóns getur aukist þegar það er gefið samhliða lyfjum sem innihalda kóbísistat. Mælt er með klínísku eftirliti vegna hugsanlegrar blóðkalíumhækkunar.
Norgestimat (0,180/0,215 mg einu sinni á dag)/etinýlestradíól (0,025 mg einu sinni á dag)/ elvitegravír (150 mg einu sinni á dag)/kóbísistat (150 mg einu sinni á dag) ⁴	Norgestimat: AUC: ↑ 126% C _{min} : ↑ 167% C _{max} : ↑ 108% Etinýlestradíól: AUC: ↓ 25% C _{min} : ↓ 44% C _{max} : ↔ Elvitegravír: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Gæta skal varúðar við samhliða lyfjagjöf Stribild og hormónagetnaðarvarnarlyfs. Hormónagetnaðarvörnin þarf að innihalda minnst 30 µg etinýlestradíól og innihalda dróspírenón og norgestimat sem prógestógen eða sjúklingar þurfa að nota aðra örugga getnaðarvörn (sjá kafla 4.4 og 4.6). Langtímaáhrif af umtalsverðri aukningu útsetningar fyrir prógestógeni eru ekki þekkt.
LYF VIÐ HJARTSLÁTTARÓREGLU		
Dígoxín (0,5 mg stakur skammtur)/kóbísistat (150 mg margir skammtar)	Dígoxín: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 41%	Ráðlagt er að hafa eftirlit með dígoxín gildum þegar dígoxín er notað ásamt Stribild.
Dísópýramíð Flekaíníð Lídókaín i.v. Mexiletín Própafenón	Milliverkanir ekki rannsakaðar við nein innihaldsefni Stribild. Styrkur þessara lyfja við hjartsláttartruflunum kann að aukast við samhliða lyfjagjöf kóbísistats.	Sýna ber varúð og mælt er með klínísku eftirliti meðan á samhliða lyfjagjöf Stribild stendur.
BLÓÐPRÝSTINGSLÆKKANDI LYF		
Metóprólól Tímólól	Milliverkanir ekki rannsakaðar við nein innihaldsefni Stribild. Styrkur þessara betablokka kann að aukast við samhliða lyfjagjöf kóbísistats.	Mælt er með klínísku eftirliti og nauðsynlegt kann að vera að minnka skammta þegar þessi lyf eru gefin samhliða Stribild.
Amlóðipín Diltiazem Felóðipín Nicardipín Nifedipín Verapamíl	Milliverkanir ekki rannsakaðar við nein innihaldsefni Stribild. Styrkur kalsíumgangaloka kann að aukast við samhliða lyfjagjöf kóbísistats.	Mælt er með klínísku eftirliti með meðferðaráhrifum og aukaverkunum þegar þessi lyf eru gefin samhliða Stribild.
ENDÓTHELÍNVIÐTAKAHEMLAR		
Bósentan	Milliverkanir ekki rannsakaðar við nein innihaldsefni Stribild. Samhliða lyfjagjöf með Stribild kann að valda minnkaðri útsetningu fyrir elvitegravíri og/eða kóbísistati auk þess að draga úr meðferðaráhrifum og valda myndun þols.	Íhuga má notkun annarra endótelínviðtakahemla.

Lyf eftir virkniflokki	Áhrif á lyfjapéttni Meðalprósentubreyting á AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf með Stribild
BLÓÐÞYNNINGARLYF		
Dabigatran	Milliverkanir ekki rannsakaðar við nein innihaldsefni Stribild. Plasmaþéttni dabigatrans kann að aukast við samhliða lyfjagjöf með Stribild sem eru svipuð áhrif og hafa sést með öðrum öflugum P-gp hemlum.	Samhliða lyfjagjöf Stribild og dabigatrans er frábending.
Apixaban Rivaroxaban Edoxaban	Milliverkanir ekki rannsakaðar við nein innihaldsefni Stribild. Plasmaþéttni DOAC kann að aukast við samhliða lyfjagjöf með Stribild, sem kann að valda aukinni hættu á blæðingu.	Samhliða gjöf apixabans, rivaroxabans eða edoxabans er ekki ráðlögð með Stribild.
Warfarín	Milliverkanir ekki rannsakaðar við nein innihaldsefni Stribild. Styrkur warfaríns kann að verða fyrir áhrifum af samhliða lyfjagjöf með Stribild.	Ráðlagt er að hafa eftirlit með INR-gildum (<i>international normalised ratio</i>) við samhliða lyfjagjöf með Stribild. Áfram skal hafa eftirlit með INR-gildum á fyrstu vikunum eftir að meðferð með Stribild er hætt.
BLÓÐFLÖGUHEMJANDI LYF		
Klópídógrei	Milliverkanir ekki rannsakaðar við nein innihaldsefni Stribild. Gert er ráð fyrir að samhliða gjöf klópídógreis og kóbísistats minnki plasmaþéttni virkra umbrotsefna klópídógreis, sem getur dregið úr blóðflöguhemjandi áhrifum klópídógreis.	Samhliða gjöf klópídógreis og Stribild er ekki ráðlögð.
Prasugrel	Milliverkanir ekki rannsakaðar við nein innihaldsefni Stribild. Ekki er búist við að Stribild hafi klínískt mikilvæg áhrif á plasmaþéttni virkra umbrotsefnisins prasugrels.	Engin þörf er á aðlögun skammta af prasugrel.

Lyf eftir virkniflokki	Áhrif á lyfjapéttni Meðalprósensbreyting á AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf með Stribild
KRAMPALYF		
Karbamasepín (200 mg tvisvar á dag)/elvitegravír (150 mg einu sinni á dag)/kóbísistat (150 mg einu sinni á dag)	Samhliða lyfjagjöf með karbamasepíni, sem er öflugur CYP3A örvi, kann að valda verulegri minnkun á plasmapéttni kóbísistats og elvitegravírs, en það getur dregið úr meðferðaráhrifum og valdið myndun þols. Karbamasepín: AUC: ↑ 43% C_{min}: ↑ 51% C_{max}: ↑ 40% Elvitegravír: AUC: ↓ 69% C_{min}: ↓ 97% C_{max}: ↓ 45% Kóbísistat: AUC: ↓ 84% C_{min}: ↓ 90% C_{max}: ↓ 72% Karbamasepín-10,11-epoxíð: AUC: ↓ 35% C_{min}: ↓ 41% C_{max}: ↓ 27%	Samhliða lyfjagjöf Stribild með karbamasepíni, fenóbarbítali eða fenýtóíni er frábending (sjá kafla 4.3).
BETABLOKKAR TIL INNÖNDUNAR		
Salmeteról	Milliverkanir ekki rannsakaðar við nein innihaldsefni Stribild. Samhliða lyfjagjöf með Stribild kann að valda aukinni plasmapéttni salmeteróls, en því fylgja hugsanlega alvarlegar og/eða lífshættulegar aukaverkanir.	Ekki er mælt með samhliða lyfjagjöf Stribild og salmeteróls.
HMG CO-A REDÚKTASAHEMLAR		
Rósúvastatín (10 mg stakur skammtur)/elvitegravír (150 mg stakur skammtur)/kóbísistat(150 mg stakur skammtur)	Elvitegravír: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Rósúvastatín: AUC: ↑ 38% C_{min}: ekki rannsakað C_{max}: ↑ 89%	Styrkur rósvastatíns eykst tímabundið þegar það er gefið samhliða elvitegravíri og kóbísistati. Ekki er nauðsynlegt að aðlagja skammta þegar rósvastatín er gefið samhliða Stribild.
Atorvastatín (10 mg stakur skammtur)/elvitegravír (150 mg einu sinni á dag)/kóbísistat (150 mg einu sinni á dag)/emtrícítabín (200 mg einu sinni á dag)/tenófóvír alafenamíð (10 mg einu sinni á dag)	Atorvastatín: AUC: ↑160% C_{min}: NC C_{max}: ↑132% Elvitegravír: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔	Styrkur atorvastatíns eykst þegar það er gefið samhliða elvitegravíri og kóbísistati. Byrja skal á lægsta mögulega skammti atorvastatíns og hafa skal nákvæmt eftirlit með samhliða lyfjagjöf með Stribild.

Lyf eftir virkniflokki	Áhrif á lyfjapéttni Meðalpróscentubreyting á AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf með Stribild
Pitavastatín	Milliverkanir ekki rannsakaðar við nein innihaldsefni Stribild. Styrkur pitavastatíns kann að aukast við lyfjagjöf með elvitegravíri og kóbísistati.	Sýna ber aðgát þegar Stribild er gefið með pitavastatíni.
Pravastatín Fluvastatín	Milliverkanir ekki rannsakaðar við nein innihaldsefni Stribild. Búast má við að styrkur þessara HMG Co-A redúktasahemla aukist tímabundið við lyfjagjöf með elvitegravíri og kóbísistati.	Ekki þarf að breyta skömmtum við lyfjagjöf samhliða Stribild.
Lovastatín Simvastatín	Milliverkanir ekki rannsakaðar við nein innihaldsefni Stribild.	Samhliða lyfjagjöf Stribild og lovastatíns og simvastatíns er frábending (sjá kafla 4.3).
FOSFÓDÍESTERASAHEMLAR AF GERÐ 5 (PDE-5)		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Milliverkanir ekki rannsakaðar við nein innihaldsefni Stribild. PDE-5 hemlar umbrotna fyrst og fremst fyrir tilstilli CYP3A. Samhliða lyfjagjöf með Stribild kann að valda aukinni plasmapéttni sildenafils og tadalafilis, en það getur valdið aukaverkunum tengdum PDE-5 hemlum.	Samhliða lyfjagjöf Stribild og sildenafilis vegna meðferðar við lungnaháþrýstingi er frábending. Sýna ber aðgát, meðal annars hvað varðar minnkun skammta, þegar Stribild er gefið með tadalafíli til meðferðar við lungnaháþrýstingi. Við meðferð við rístruflunum er mælt með að stakur skammtur af sildenafili sé ekki stærri en 25 mg á 48 klst., vardenafíli ekki stærri en 2,5 mg á 72 klst. eða tadalafíli ekki stærri en 10 mg á 72 klst. við samhliða lyfjagjöf með Stribild.
GEÐDEYFÐARLYF		
Escitalopram Trazodon	Milliverkanir ekki rannsakaðar við nein innihaldsefni Stribild. Styrkur trazodons kann að aukast við samhliða lyfjagjöf með kóbísistati.	Mælt er með vandlegri skammtatúrun geðdeyfðarlys og eftirliti með svörum.
ÓNÆMISBÆLANDI LYF		
Cýklósporín Sírólímús Takrólímús	Milliverkanir ekki rannsakaðar við nein innihaldsefni Stribild. Styrkur þessara ónæmisbælandi lyfja kann að aukast við lyfjagjöf með kóbísistati.	Mælt er með eftirliti með meðferð við samhliða lyfjagjöf með Stribild.

Lyf eftir virkniflokki	Áhrif á lyfjapéttni Meðalprósensubreyting á AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf með Stribild
RÓANDI LYF/SVEFNLYF		
Búspírón Klórasedat Díazepam Estazolam Flúrazepam Mídazolam til inntöku Tríazolam Zolpidem	Milliverkanir ekki rannsakaðar við nein innihaldsefni Stribild. Mídazolam og tríazolam umbrotna fyrst og fremst fyrir tilstilli CYP3A. Samhliða lyfjagjöf með Stribild kann að valda aukinni plasmabéttu þessara lyfja, en því fylgja hugsanlega alvarlegar og/eða lífshættulegar aukaverkanir.	Samhliða lyfjagjöf Stribild, mídazolams til inntöku og tríazolams er frábending (sjá kafla 4.3). Ef um er að ræða önnur róandi lyf/svefnlyf getur þurft að minnka skammta og ráðlagt er að hafa eftirlit með styrk.
ÞVAGSÝRUGIGTARLYF		
Kolkisín	Milliverkanir ekki rannsakaðar við nein innihaldsefni Stribild. Samhliða lyfjagjöf með Stribild kann að valda aukinni plasmabéttu þessa lyfs.	Þörf getur verið á að minnka skammta af kolkisíni. Stribild skal ekki gefa ásamt kolkisíni hjá sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi.

N/A = Á ekki við

NC = Ekki reiknað

DOAC = Segavarnarlyf með beina verkun

¹ Þegar gögn liggja fyrir úr rannsóknum á lyfjamilliverkunum.

² Rannsóknir með elvitegravíri örvuðu með rítónavíri.

³ Þetta eru lyf af flokki þar sem búast má við svipuðum milliverkunum.

⁴ Rannsókn með Stribild.

⁵ Aðalumbrotsefni sófobúvírs í blóðrás.

⁶ Rannsókn með 100 mg aukaskammti af voxílaprevíri til að ná útsetningu fyrir voxílaprevíri sem gert er ráð fyrir hjá sjúklingum með HCV-smit.

⁷ Rannsókn með emtrícítabíni/tenófóvír tvísóproxíli + darúnavíri (800 mg) + rítónavíri (100 mg).

⁸ Rannsókn með samsettri töflu með föstum skammti af elvitegravíri/kóbísistati/emtrícítabíni/tenófóvír alafenamíði.

Rannsóknir á öðrum lyfjum

Byggt á lyfjamilliverkunum sem framkvæmdar voru á innihaldsefnum Stribild varð hvorki vart við klínískt marktækar lyfjahvarfamilliverkanir né búist við þeim milli innihaldsefna Stribild og eftirfarandi lyfja: entecavíri, famcíclovíri, famótídíni, ómeprazóli, rífavíríni og sertralíni.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri / getnaðarvarnir karla og kvenna

Samhliða notkun Stribild þarf að nota örugga getnaðarvörn (sjá kafla 4.5).

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar (innan við 300 þunganir) liggja fyrir um notkun Stribild á meðgöngu. Mikið magn upplýsinga liggur hins vegar fyrir um notkun lyfsins á meðgöngu (fleiri en 1.000 þunganir) og þær benda til þess að emtrícítabín og tenófóvír tvísóproxíl valdi hvorki vansköpun né eitruverkunum á fóstur/nýbura.

Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á æxlun (sjá kafla 5.3).

Sýnt hefur verið fram á að meðferð með kóbísistati og elvitegravíri á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu leiðir til minnkaðrar útsetningar fyrir elvitegravíri (sjá kafla 5.2). Gildi kóbísistats lækka og hugsanlegt er að það veiti ekki nægilega örvun. Slík verulega minnkuð útsetning fyrir elvitegravíri kann að leiða til veirufraðilegs meðferðarþrests og aukinnar hættu á HIV-smiti frá móður til barns. Því

skal ekki hefja meðferð með Stribild á meðgöngu og skipta skal yfir í aðra meðferð hjá konum sem verða þungaðar meðan á meðferð með Stribild stendur (sjá kafla 4.4).

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort elvitegravír eða kóbísistat skiljast út í brjóstamjólk. Sýnt hefur verið fram á að emtrícítabín og tenófóvír skiljast út í brjóstamjólk. Í dýrarannsóknnum hefur komið í ljós að elvitegravír, kóbísistat og tenófóvír skiljast út í mjólk. Ekki liggja fyrir nægar upplýsingar um áhrif elvitegravírs, kóbísistats, emtrícítabíns og tenófóvír tvísóproxíls á börn sem eru á brjósti. Þar af leiðandi eiga konur með barn á brjósti ekki að nota Stribild.

Til að koma í veg fyrir að HIV smit berist til barnsins er mælt með því að konur með HIV hafi börn sín ekki á brjósti.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif Stribild á frjósemi manna. Dýrarannsóknir benda ekki til skaðlegra áhrifa elvitegravírs, kóbísistats, emtrícítabíns eða tenófóvír tvísóproxíls á frjósemi.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Stribild hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Hins vegar skal upplýsa sjúklinga um að greint hefur verið frá tilvikum um sundl, þreytu og svefnleysi meðan á meðferð með Stribild stendur.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Þær aukaverkanir sem oftast var tilkynnt um og sem talið var að gætu tengst eða tengdust líklega Stribild í klínískum rannsóknum á meðan á 144 vikna meðferð stóð hjá fullorðnum sjúklingum sem ekki höfðu fengið meðferð áður voru ógleði (16%) og niðurgangur (12%).

Þær aukaverkanir sem oftast var tilkynnt um með Stribild í klínískum rannsóknum á meðan á 48 vikna meðferð stóð á veirufraðilega bældum fullorðnum sjúklingum voru ógleði (3% til 5%) og þreyta (6%).

Í mjög sjaldgæfum atvikum hefur verið tilkynnt um skerta nýrnastarfsemi, nýrnabilun og í sjaldgæfum tilvikum aðlagan píplukvilla í nýrum (þ.m.t. Fanconi heilkenni) sem leiða stundum til afbrigðileika í beinum (sem stuðlar í sjaldgæfum tilvikum að brotum) hjá sjúklingum sem fengu tenófóvír tvísóproxíl. Mælt er með eftirliti með nýrnastarfsemi hjá sjúklingum sem fá Stribild (sjá kafla 4.4).

Þegar Stribild meðferð er hætt hjá sjúklingum sem eru samhliða sýktir af HIV og lifrabólgu B veiru getur slíkt tengst alvarlegri og bráðri versnun lifrabólgu (sjá kafla 4.4).

Tafla með samantekt á aukaverkunum

Aukaverkanir af Stribild úr 3. stigs klínísku rannsóknunum GS-US-236-0102 og GS-US-236-0103 og aukaverkunum af meðferð með emtrícítabíni eða tenófóvír tvísóproxíli úr klínískum rannsóknum og samkvæmt reynslu eftir markaðssetningu, við notkun ásamt öðrum retróveirulyfjum, eru taldar upp hér á eftir í töflu 2, flokkaðar eftir líffærakerfum og hæstu tíðni sem fram kom. Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst. Aukaverkanir eru flokkaðar eftir tíðni sem mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$) eða mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$).

Tafla 2: Tafla með samantekt á aukaverkunum tengdum Stribild byggt á reynslu úr 3. stigs rannsóknunum GS-US-236-0102 og GS-US-236-0103 og aukaverkunum af meðferð með emtrícítabíni eða tenófóvír tvísóproxíli úr klínískum rannsóknum og samkvæmt reynslu eftir markaðssetningu, við notkun ásamt öðrum retróveirulyfjum

Tíðni	Aukaverkun
<i>Blóð og eitlar:</i>	
Algengar:	daufkyrningafæð ¹
Sjaldgæfar:	blóðleysi ^{1,2}
<i>Ónæmiskerfi:</i>	
Algengar:	ofnæmisviðbrögð ¹
<i>Efnaskipti og næring:</i>	
Mjög algengar:	blóðfosfatsskortur ^{1,3}
Algengar:	blóðsykurshækkun ¹ , þríglýseríðahækkun í blóði ¹ , minnkuð matarlyst
Sjaldgæfar:	blóðkalíumlækkun ^{1,3}
Mjög sjaldgæfar:	mjólkursýrublóðsýring ¹
<i>Geðræn vandamál:</i>	
Algengar:	svefnleysi, afbrigðilegir draumar
Sjaldgæfar:	sjálfsvígshugmyndir og tilraun til sjálfsvígs (hjá sjúklingum sem þegar þjást af þunglyndi eða geðsjúkdómi), þunglyndi
<i>Taugakerfi:</i>	
Mjög algengar:	höfuðverkur, sundl
<i>Meltingarfæri:</i>	
Mjög algengar:	niðurgangur, uppköst, ógleði
Algengar:	aukinn amýlasi þ.m.t. aukinn brisamýlasi ¹ , aukinn lípasi í sermi ¹ , kviðverkir, meltingarónot, hægðatregða, þaninn kviður ¹ , vindgangur
Sjaldgæfar:	brísbólga ¹
<i>Lifur og gall:</i>	
Algengar:	auknir transamínasar ¹ , bilirúbínhækkun í blóði ¹
Mjög sjaldgæfar:	fituhrörnun í lifur ¹ , lifrabólga ¹
<i>Húð og undirhúð:</i>	
Mjög algengar:	útbrot
Algengar:	blöðruútbrot (vesicobullous rash) ¹ , graftarbóluútbrot ¹ , dröfnuörðuútbrot (maculopapular rash) ¹ , kláði ¹ , ofsakláði ¹ , litabreytingar á húð (litaraukning) ^{1,2}
Sjaldgæfar:	ofsabjúgur ¹
<i>Stoðkerfi og bandvefur:</i>	
Mjög algengar:	aukinn kreatíníní ¹
Algengar:	minnkuð beinþéttni
Sjaldgæfar:	rákvöðvalýsa ^{1,3} , vöðvaslen ^{1,3}
Mjög sjaldgæfar:	beinmeyra (kemur fram sem beinverkur og stuðlar í sjaldgæfum tilvikum að brotum) ^{1,3,5} , vöðvakvilli ^{1,3}
<i>Nýru og þvagfæri:</i>	
Algengar:	hækkað kreatínín í blóði ⁴
Sjaldgæfar:	nýrnabilun ⁴ , aðlagður píplukvilli í nýrum þ.m.t. áunnið Fanconi heilkenni ⁴ , prótín í þvagi
Mjög sjaldgæfar:	brátt pípludrep ¹ , nýrnabólga (þ.m.t. bráð millivefsnýrnabólga) ^{1,5} , nýrnaþvagghlaup (nephrogenic diabetes insipidus) ¹
<i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað:</i>	
Mjög algengar:	þróttleysi ¹
Algengar:	verkir ¹ , þreyta

¹ Ekki varð vart við þessa aukaverkun í 3. stigs klínísku rannsóknunum á Stribild en þær komu fram í klínískum rannsóknum eða samkvæmt reynslu eftir markaðssetningu með emtrícítabíni eða tenófóvír tvísóproxíli við notkun ásamt öðrum retróveirulyfjum.

² Blóðleysi var algengt og litabreytingar á húð (litaraukning) mjög algengar þegar emtrícítabín var gefið börnum.

³ Þessi aukaverkun kann að koma fram sem afleiðing aðlags píplukvilla í nýrum. Hún er ekki talin vera í orsakasamhengi við tenófóvír tvísóproxíl þegar þessi sjúkdómur er ekki til staðar.

⁴ Sjá frekari upplýsingar í kafla 4.8, Lýsing á völdum aukaverkunum.

- ⁵ Þessi aukaverkun kom fram við öryggiseftirlit í kjölfar markaðssetningar með emtrícítabíni eða tenófóvír tvísóproxíli en ekki varð vart við hana í slembiröðuðum klínískum samanburðarrannsóknum hjá fullorðnum eða klínískum HIV-rannsóknum hjá börnum hvað varðar emtrícítabín eða í slembiröðuðum klínískum samanburðarrannsóknum eða við undanþágumeðferð með tenófóvír tvísóproxíli hvað varðar tenófóvír tvísóproxíl. Tíðniflokkurinn var áætlaður samkvæmt tölfræðilegum útreikningi, byggt á heildarfjölda sjúklinga sem fengu emtrícítabín í slembiröðuðum klínískum samanburðarrannsóknum (n = 1.563) eða tenófóvír tvísóproxíl í slembiröðuðum klínískum samanburðarrannsóknum og undanþágumeðferðinni (n = 7.319).

Lýsing á völdum aukaverkunar

Skert nýrnastarfsemi

Aðlagur píplukvilli í nýrum gekk venjulega til baka eða batnaði eftir að notkun tenófóvír tvísóproxíls var hætt. Hjá sumum sjúklingum gekk versnun kreatínínúthreinsunar ekki algjörlega til baka þrátt fyrir að notkun tenófóvír tvísóproxíls væri hætt. Sjúklingar sem eiga skerta nýrnastarfsemi á hættu (svo sem sjúklingar með áhættuþætti við grunnviðmið, langt genginn HIV-sjúkdóm, eða sjúklingar sem fengu samhliða lyf með eiturvefnum á nýru) eiga aukna hættu því að ná ekki fullum bata hvað varðar nýrnastarfsemi þrátt fyrir að notkun tenófóvír tvísóproxíls sé hætt (sjá kafla 4.4).

Í klínískum rannsóknum á Stribild á 144 vikna tímabili, hættu 13 (1,9%) einstaklingar í Stribild hópnum (n = 701) og 8 (2,3%) einstaklingar í hópnum sem fékk ATV/r+FTC/tenófóvír tvísóproxíl (n = 355) að nota rannsóknarlyfið vegna aukaverkunar á nýru. Af þeim sem hættu meðferð, hættu 7 í Stribild hópnum og 1 í ATV/r+FTC/tenófóvír tvísóproxíl hópnum á fyrstu 48 vikunum. Þær tegundir aukaverkana á nýru sem komu fram með Stribild voru í samræmi við fyrri reynslu af tenófóvír tvísóproxíli. Fjórir (0,6%) þeirra einstaklinga sem fengu Stribild sýndu rannsóknarniðurstöður sem gáfu til kynna aðlagan píplukvilli svo hættu varð notkun Stribild á fyrstu 48 vikunum. Ekki var tilkynnt um önnur tilvik aðlagrar truflunar á starfsemi nýrnapipla frá viku 48 til viku 144. Tveir af einstaklingunum fjórum voru með skerta nýrnastarfsemi (þ.e. áætluð kreatínínúthreinsun innan við 70 ml/mín.) við grunnildi. Rannsóknarniðurstöður þessara 4 einstaklinga með merki um aðlagan píplukvilli bötnuðu án klínískra afleiðinga þegar notkun Stribild var hætt en löguðust þó ekki algjörlega hjá öllum einstaklingunum. Þrír (0,8%) einstaklingar sem fengu ATV/r+FTC/tenófóvír tvísóproxíl sýndu rannsóknarniðurstöður sem gáfu til kynna aðlagan truflun á starfsemi nýrnapipla sem olli því að meðferð með ATV/r+FTC/tenófóvír tvísóproxíli var hætt eftir viku 96 (sjá kafla 4.4).

Komið hefur í ljós að kóbísisat hluti Stribild dregur úr kreatínínúthreinsun vegna hömlunar pípluseytingar kreatíníns án þess að hafa áhrif á gauklavirkni. Í rannsóknunum GS-US-236-0102 og GS-US-236-0103 dró úr áætlaðri kreatínínúthreinsun snemma í meðferðinni með Stribild, en eftir það varð hún stöðug. Meðalbreytingin á áætluðum gaukulsíunarhraða (eGFR) með Cockcroft Gault aðferð eftir 144 vikna meðferð var $-14,0 \pm 16,6$ ml/mín. fyrir Stribild, $-1,9 \pm 17,9$ ml/mín. fyrir EFV/FTC/tenófóvír tvísóproxíl og $-9,8 \pm 19,4$ ml/mín. fyrir ATV/r+FTC/tenófóvír tvísóproxíl.

Mjólkursýrublóðsýring

Greint hefur verið frá tilfellum mjólkursýrublóðsýringar með tenófóvír tvísóproxíli einu sér eða í samsettri meðferð með öðrum andretróveirulyfjum. Sjúklingar með áhættuþætti, eins og sjúklingar með ómeðhöndlaðan lifrarsjúkdóm eða sjúklingar sem fá samhliða lyf sem þekkt er að valda mjólkursýrublóðsýringu, eru í aukinni hættu á að fá alvarlega mjólkursýrublóðsýringu meðan á meðferð með tenófóvír tvísóproxíli stendur, þar á meðal banvæna.

Efnaskiptabreytur

Líkamsþyngd og gildi blóðfitu og glúkósa geta aukist á meðan á retróveirulyfjameðferð stendur (sjá kafla 4.4).

Ónæmisendurvirkjunarheilkenni (Immune Reactivation Syndrome)

Hjá HIV-sýktum sjúklingum, með alvarlegan ónæmisbrest við upphaf CART getur komið fram bólgusvörun við einkennalausum tækifærissýkingum eða leifum þeirra. Einnig hefur verið tilkynnt um sjálfsonæmisraskanir (svo sem Graves sjúkdóm og sjálfsofnæmis lifrabólgu). Hins vegar er sá tími sem tilkynnt hefur verið um fram að því að vart verður við sjúkdóm breytilegri og slík tilvik geta átt sér stað mörgum mánuðum eftir að meðferð er hafin (sjá kafla 4.4).

Beindrep

Skýrt hefur verið frá beindrepi, einkum hjá sjúklingum sem eru með almennt viðurkennda áhættuþætti, langt genginn HIV-sjúkdóm eða eftir notkun CART í langan tíma. Tíðni þessa er ekki þekkt (sjá kafla 4.4).

Börn

Rannsóknir með Stribild

Öryggi Stribild hjá 50 HIV-1 sýktum börnum á aldrinum 12 til < 18 ára sem höfðu ekki fengið meðferð áður, var metið í 48 vikna opinni klínískri rannsókn (GS-US-236-0112, sjá kafla 5.1). Í rannsókninni reyndist öryggi Stribild svipað og hjá fullorðnum (sjá kafla 4.8, *Tafla með samantekt á aukaverkunum*). Hjá börnunum 50 sem fengu Stribild, jókst meðal beinþéttni frá grunnildi fram að viku 48 um + 0,68% fyrir lendarhrygg og + 0,77% fyrir allan líkamann nema höfuðið (total body less head). Meðalbreytingar frá grunnildi á Z-stigi fyrir beinþéttni (aðlagð að hæð og aldri) voru -0,09 fyrir lendarhrygg og -0,12 fyrir allan líkamann nema höfuðið í viku 48.

Rannsóknir með emtrícítabíni

Mat á aukaverkunum sem tengdust emtrícítabíni var byggt á reynslu úr þremur rannsóknum hjá börnum (n = 169), þar sem HIV-sýkt börn á aldrinum 4 mánaða til 18 ára sem ekki höfðu fengið meðferð áður (n = 123) og sem höfðu fengið meðferð áður (n = 46) fengu meðferð með emtrícítabíni samhliða öðrum lyfjum gegn retróveirum. Til viðbótar við aukaverkanirnar sem greint var frá hjá fullorðnum komu blóðleysi (9,5%) og litabreytingar á húð (31,8%) oftast fram í klínískum rannsóknum hjá börnum heldur en hjá fullorðnum (sjá kafla 4.8, *Tafla með samantekt á aukaverkunum*).

Rannsóknir með tenófóvír tvísóproxíli

Mat á aukaverkunum sem tengdust tenófóvír tvísóproxíli var byggt á tveimur slembiröðuðum rannsóknum (rannsóknum GS-US-104-0321 og GS-US-104-0352) hjá 184 HIV-1 sýktum börnum (á aldrinum 2 til < 18 ára), sem fengu meðferð með tenófóvír tvísóproxíli (n = 93) eða lyfleysu/virku samanburðarlyfi (n = 91) samhliða öðrum lyfjum gegn retróveirum í 48 vikur (sjá kafla 5.1). Aukaverkanirnar sem komu fram hjá börnum sem fengu meðferð með tenófóvír tvísóproxíli voru í samræmi við þær sem komu fram í klínískum rannsóknum með tenófóvír tvísóproxíli hjá fullorðnum (sjá kafla 4.8 *Tafla með samantekt á aukaverkunum* og 5.1).

Greint hefur verið frá minnkun á beinþéttni hjá börnum. Hjá HIV-1 sýktum unglingum (á aldrinum 12 til < 18 ára) voru Z-stigin fyrir beinþéttni sem komu fram hjá þátttakendum sem fengu tenófóvír tvísóproxíl lægri en hjá þátttakendum sem fengu lyfleysu. Hjá HIV-1 sýktum börnum (á aldrinum 2 til 15 ára) voru Z-stigin fyrir beinþéttni sem komu fram hjá þátttakendum sem skiptu yfir í tenófóvír tvísóproxíl, lægri en hjá þátttakendum héldu áfram á meðferð með stavúdíni eða zídóvúdíni (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Í rannsókn GS-US-104-0352 voru 89 börn með miðgildi aldurs 7 ár (á bilinu 2 til 15 ára), útsett fyrir tenófóvír tvísóproxíli í að miðgildi 331 viku. Átta af 89 sjúklingum (9,0%) hættu notkun rannsóknarlyfsins vegna aukaverkana á nýru. Fimm þátttakendur (5,6%) sýndu rannsóknarniðurstöður sem voru í klínísku samræmi við aðlægan píplukvilla í nýrum og þar af hættu 4 meðferð með tenófóvír tvísóproxíli. Sjö sjúklingar voru með áætlaðan gaukulsíunarhraða á bilinu 70 til 90 ml/mín./1,73 m². Þar á meðal voru 3 sjúklingar sem fengu klínískt marktæka lækkun á áætluðum gaukulsíunarhraða meðan á meðferðinni stóð, sem gekk til baka eftir að meðferð með tenófóvír tvísóproxíli var hætt.

Ekki liggja fyrir nægjanlegar upplýsingar um öryggi fyrir börn yngri en 12 ára. Ekki er mælt með notkun Stribild fyrir þetta þýði (sjá kafla 4.2).

Aðrir sérstakir sjúklingahópar

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Þar sem tenófóvír tvísóproxíl kann að valda eiturverkunum á nýrnastarfsemi er mælt með nánu eftirliti með nýrnastarfsemi fullorðinna með skerta nýrnastarfsemi sem eru meðhöndlaðir með Stribild (sjá

kafla 4.2, 4.4 og 5.2). Ekki er mælt með notkun Stribild hjá börnum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Versnun lifrabólgu eftir að meðferð var hætt

Hjá HIV-sýktum sjúklingum, samhliða sýktum af lifrabólgu B veiru, hafa komið fram klínískar vísbendingar og rannsóknarniðurstöður um lifrabólgu eftir að meðferð var hætt (sjá kafla 4.4).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmtnun

Við ofskömmtnun skal fylgjast náið með sjúklingi um merki eitrunar (sjá kafla 4.8), og gefa viðeigandi stuðningsmeðferð eftir þörfum.

Ekki er til neitt sérstakt móteitur gegn ofskömmtnun Stribild. Þar sem elvitegravír og kóbísistat bindast verulega blóðvökvaprótínunum er ólíklegt að hægt sé að fjarlægja elvitegravír og kóbísistat í verulegu magni með blóðskilun eða kviðskilun. Unnt er að fjarlægja allt að 30% af skammtinum af emtrícítabíni og u.þ.b. 10% af skammtinum af tenófóvíri með blóðskilun. Ekki er vitað hvort unnt er að fjarlægja emtrícítabín eða tenófóvír með kviðskilun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Veirulyf til altækrar notkunar (systemic use); veirulyf til meðferðar á HIV-sýkingum, blöndur. ATC-flokkur: J05AR09

Verkunarháttur og lyfhrif

Elvitegravír er HIV-1 hemill á samþættingu strengja (INSTI, *Integrase strand transfer inhibitor*). Integrasi er HIV-1 kóðað ensím sem er nauðsynlegt fyrir veirueftirmyndun. Hemlun integrasa kemur í veg fyrir samþættingu HIV-1 DNA í DNA genamengi hýsils og blokkar þannig myndun HIV-1 forveiru og útbreiðslu veirusýkingar.

Kóbísistat er valbundinn, virkniháður hemill sýtókróma P450 af undirgreininni CYP3A. Hemlun kóbísistats á CYP3A miðluðum umbrotum eykur kerfisbundna útsetningu fyrir CYP3A hvarfefnum, svo sem elvitegravíri, þegar aðgengi er takmarkað og helmingunartími stytur af völdum CYP3A-háðra umbrota.

Emtrícítabín er núkleósíðhliðstæða cýtidíns. Tenófóvír tvísóproxíl umbrotnar *in vivo* í tenófóvír, sem er núkleósíð einfosfat (núkleótíð) hliðstæða adenósín einfosfats. Bæði emtrícítabín og tenófóvír eru með virkni sem er sértæk fyrir alnæmisveiru (HIV-1 og HIV-2) og lifrabólgu B veiru.

Emtrícítabín og tenófóvír fosfórust fyrir tilstilli frumuensíma í emtrícítabín þrífosfat og tenófóvír tvífosfat, eftir því sem við á. Rannsóknir *in vitro* hafa leitt í ljós að bæði emtrícítabín og tenófóvír geta fosfórust fullkomlega þegar þau eru bæði fyrir hendi í frumum. Emtrícítabín þrífosfat og tenófóvír tvífosfat eru samkeppnishemlar á HIV-1 bakrita, og stöðva þannig lengingu DNA keðjunnar (chain termination).

Bæði emtrícítabín þrífosfat og tenófóvír tvífosfat eru veikir hemlar á DNA-pólýmerasa og engar vísbendingar voru um eiturveirka á hvatbera *in vitro* og *in vivo*.

Virkni gegn veirum *in vitro*

Samsetningar með tveimur lyfjum og þrefalda samsetningin með elvitegravíri, emtrícítabíni og tenófóvíri leiddu í ljós samverkandi virkni í frumuræktun. Samverkandi verkun gegn veirum var viðhaldið hvað varðar elvitegravír, emtrícítabín og tenófóvír í prófum þar sem kóbísistat var fyrir hendi. Engin blokkun kom fram við neina af þessum samsetningum.

Áhrif elvitegravírs gegn veirum var metin gegn HIV-1 rannsóknarstofustofnum og við klínískar aðstæður í eitilkímfrumum, einkyrningum/átfrumum og eitilfrumum í blóði og gildi 50% hrifstýrks (EC_{50}) voru á bilinu 0,02 til 1,7 nM. Elvitegravír sýndi áhrif gegn veirum í frumurækt gagnvart HIV-1 greinum A, B, C, D, E, F, G og O (EC_{50} gildi voru á bilinu 0,1 til 1,3 nM) og virkni gegn HIV-2 (EC_{50} sem nam 0,53 nM).

Kóbísistat hefur enga greinanlega virkni gegn HIV og blokkar hvorki né örvar áhrif elvitegravírs, emtrícítabíns eða tenófóvírs gegn veirum.

Áhrif emtrícítabíns gegn veirum var metin gegn HIV-1 rannsóknarstofustofnum og við klínískar aðstæður í frumulínum eitilkímfrumna (lymphoblastoid cell lines), MAGI-CCR5 frumulínu og einkjarna blóðfrumum. EC_{50} emtrícítabíns voru á bilinu 0,0013 til 0,64 μ M. Emtrícítabín sýndi áhrif gegn veirum í frumurækt gagnvart HIV-1 greinum A, B, C, D, E, F og G (EC_{50} gildi voru á bilinu 0,007 til 0,075 μ M) og virkni gegn HIV-2 (EC_{50} gildi voru á bilinu 0,007 til 1,5 μ M).

Áhrif tenófóvírs gegn veirum var metin gegn HIV-1 rannsóknarstofustofnum og við klínískar aðstæður í frumulínum eitilkímfrumna, einkyrningum/átfrumum og eitilfrumum í blóði. EC_{50} gildi tenófóvírs voru á bilinu 0,04 til 8,5 μ M. Tenófóvír sýndi áhrif gegn veirum í frumurækt gagnvart HIV-1 greinum A, B, C, D, E, F, G, and O (EC_{50} gildi voru á bilinu 0,5 til 2,2 μ M) og virkni gegn HIV-2 (EC_{50} gildi voru á bilinu 1,6 til 5,5 μ M).

Ónæmi

Í frumuræktun

Ónæmis gegn emtrícítabíni eða tenófóvíri hefur orðið vart *in vitro* og í HIV-1 frá sumum sjúklingum vegna tilkomu M184V eða M184I skiptihvarfs í bakrita sem veldur ónæmi gegn emtrícítabíni eða K65R stökkbreytingar í bakrita sem veldur ónæmi gegn tenófóvíri. Auk þess var K70E skiptihvarf í HIV-1 bakrita klínískt valið af tenófóvír tvísóproxíli og veldur vægt skertu næmi gegn abacavíri, emtrícítabíni, tenófóvíri og lamívúdíni.

Veirur með M184V/I skiptihvarfið sem voru ónæmar fyrir emtrícítabíni höfðu krossónæmi fyrir lamívúdíni, en viðhéldu næmi sínu fyrir dídánósíni, stavúdíni, tenófóvíri og zídónvúdíni. K65R skiptihvarfið er einnig hægt að finna með abacavíri, stavúdíni eða dídánósíni og hún leiðir til skerts næmis gegn þeim lyfjum auk lamívúdíns, emtrícítabíns og tenófóvírs. Forðast skal notkun tenófóvír tvísóproxíls hjá sjúklingum sem eru með HIV-1 þar sem K65R skiptihvarfið er að finna.

Hjá sjúklingum þar sem HIV-1 tjáði þrjár eða fleiri stökkbreytingar tengdar týmídínhlíðstöðum (*Thymidine-analogue Associated Mutations, TAMs*) sem fólu í sér annaðhvort M41L eða L210W stökkbreytingu í bakritum kom fram minnkað næmi fyrir tenófóvír tvísóproxíli.

HIV-1 stofnar með minnkað næmi fyrir elvitegravíri hafa verið valdir í frumuræktun. Minnkað næmi fyrir elvitegravíri tengdist oftast skiptihvörfunum T66I, E92Q og Q148R í integrasa. Önnur skiptihvörf í integrasa sem fram komu í frumuræktuninni voru meðal annars H51Y, F121Y, S147G, S153Y, E157Q og R263K. HIV-1 með völdu raltegravír skiptihvörfunum T66A/K, Q148H/K og N155H sýndi krossónæmi fyrir elvitegravíri. Frumkomnar stökkbreytingar fyrir raltegravír/elvitegravír höfðu ekki áhrif á næmi fyrir dolutegravíri *in vitro* sem stakar stökkbreytingar og þegar afleiddar stökkbreytingar (nema Q148) voru einnig til staðar ollu þær heldur ekki hlutfallslegum breytingum í tilraunum með sætismiðuðum stökkbrigðum.

Ekki var hægt að sýna fram á þróun neins ónæmis gegn kóbísistati í HIV-1 *in vitro* vegna skorts þess á virkni gegn veirum.

Vart varð við verulegt krossónæmi milli flestra elvitegravír ónæmra HIV-1 stofna og raltegravírs, og milli emtrícítabín-ónæmra stofna og lamivúdíns. Sjúklingar með meðferðarþrest gagnvart Stribild og með HIV-1 ásamt nýtilkomnum ónæmismyndandi skiptihvörfum gagnvart Stribild þar sem var að finna veirur sem héldu næmi sínu gagnvart öllum próteasahemlum, bakritahemlum sem ekki eru núkleósíð (NNRTI) og flestum öðrum núkleósíðbakritahemlum (NRTI).

Hjá sjúklingum sem ekki hafa fengið meðferð áður

Í safngreiningu á sjúklingum sem ekki hafa fengið meðferð gegn retróveirum áður, sem fengu Stribild í 3. stigs rannsóknunum GS-US-236-0102 og GS-US-236-0103 út viku 144, var framkvæmd arfgerðargreining á HIV-1 stofnum úr plasma frá öllum sjúklingum sem voru með staðfestan veirufræðilegan meðferðarþrest eða HIV-1 RNA > 400 eintök/ml við veirufræðilegan meðferðarþrest í viku 48, í viku 96, í viku 144 eða þegar hætt var snemma að taka rannsóknarlyfið. Frá viku 144 varð vart við myndun einnar eða fleiri ónæmismyndandi stökkbreytingar sem tengdust frumkomnu ónæmi gegn elvitegravíri, emtrícítabíni eða tenófóvíri í HIV-1 hjá 18 af 42 sjúklingum með metanlegar arfgerðarupplýsingar í þörfum gögnum um grunnildi og einangraða stofna þar sem meðferð með Stribild hafði ekki dugað (2,6%, 18/701 sjúklingar). Af þeim 18 sjúklingum sem mynduðu ónæmi gegn veirum, kom það fram hjá 13 fyrstu 48 vikunar og hjá 3 milli viku 48 til viku 96 og hjá 2 milli viku 96 og viku 144. Skiptihvörfin sem fram komu voru M184V/I (n = 17) og K65R (n = 5) í bakrita og E92Q (n = 9), N155H (n = 5), Q148R (n = 3), T66I (n = 2) og T97A (n = 1) í integrasa. Önnur skiptihvörf í integrasa sem komu fram auk frumkomins INSTI skiptihvarfs og valda ónæmi í stökum tilvikum voru H51Y, L68V, G140C, S153A, E157Q og G163R. Flestir sjúklingar sem mynduðu skiptihvörf sem valda ónæmi gegn elvitegravíri mynduðu skiptihvörf sem valda ónæmi gegn bæði emtrícítabíni og elvitegravíri. Í svipgerðargreiningum á stofnum úr sjúklingum í greiningarhópi á ónæmi voru 13 sjúklingar (31%) með HIV-1 stofna með minnkað næmi gegn elvitegravíri, 17 sjúklingar (40%) með minnkað næmi gegn emtrícítabíni og 2 sjúklingar (5%) með minnkað næmi gegn tenófóvíri.

Í rannsókn GS-US-236-0103 voru 27 sjúklingar sem meðhöndlaðir voru með Stribild með HIV-1 og NNRTI-tengt K103N skiptihvarf hvað varðar bakrita við grunnildi og sýndu fram á góða veirusvörun (82% í viku 144) svipaða og hjá heildarþýðinu (78%) og ekkert nýtilkomið ónæmi gegn elvitegravíri, emtrícítabíni eða tenófóvíri í HIV-1.

Hjá veirufræðilega bældum sjúklingum

Ekkert nýtilkomið ónæmi gegn Stribild kom fram í klínískum rannsóknum á veirufræðilega bældum sjúklingum sem skiptu úr meðferð með próteasahemli örvuðum með rítónavíri (PI+RTV) (rannsókn GS-US-236-0115), NNRTI (rannsókn GS-US-236-0121) eða raltegravíri (RAL) (rannsókn GS-US-236-0123).

Tuttugu sjúklingar í þessum rannsóknum sem skiptu yfir í Stribild voru með NNRTI-tengt K103N skiptihvarf í sögulegri arfgerð áður en þeir hófu fyrstu meðferð gegn retróveirum. Átján þessara 20 sjúklinga héldu veiruhömlun í 48 vikur. Vegna þess að aðferðarlýsingu var ekki fylgt, hættu tveir sjúklingar með söguleg K103N skiptihvörf snemma í rannsókninni með HIV-1 RNA < 50 eintök/ml.

Klínísk reynsla

Verkun Stribild hjá HIV-1 sýktum fullorðnum sjúklingum sem ekki hafa fengið meðferð áður er byggð á greiningu 144 vikna gagna úr 2 slembiröðuðum, tvíblindum 3. stigs rannsóknum með virkum samanburði, GS-US-236-0102 og GS-US-236-0103 (n = 1.408). Verkun Stribild hjá HIV-1 sýktum veirufræðilega bældum fullorðnum sjúklingum er byggð á greiningum 48 vikna gagna úr tveimur slembiröðuðum opnum rannsóknum (rannsóknum GS-US-236-0115 og GS-US-236-0121) og opinni rannsókn á stökum hópi (rannsókn GS-US-236-0123) (n = 910; 628 sem fengu Stribild).

HIV-1 sýktir fullorðnir sjúklingar sem ekki hafa fengið meðferð áður

Í rannsókn GS-US-236-0102 fengu HIV-1 sýktir fullorðnir sjúklingar sem ekki höfðu fengið meðferð gegn retróveirum áður, meðferð með Stribild einu sinni á dag eða meðferð með samsetningu í föstum skömmtum af EFV/FTC/tenófóvír tvísóproxíli einu sinni á dag. Í rannsókn GS-US-236-0103 fengu HIV-1 sýktir fullorðnir sjúklingar sem ekki höfðu fengið meðferð gegn retróveirum áður, meðferð með Stribild einu sinni á dag eða atazanavír örvað með rítónavíri (ATV/r) auk samsetningar í föstum skömmtum af emtrícítabíni (FTC)/tenófóvír tvísóproxíli. Í báðum rannsóknum var veirusvörun metin í viku 48 í báðum meðferðarörum. Veirusvörun var skilgreind sem svo að ógreinanlegu veirumagni sé náð (< 50 HIV-1 RNA eintök/ml, yfirlitsgreining (snapshot analysis)).

Atriði varðandi grunngildi og útkoma meðferðar varðandi báðar rannsóknirnar, GS-US-236-0102 og GS-US-236-0103, koma fram á töflum 3 og 4, í þessari röð.

Tafla 3: Atriði varðandi lýðfræðilegar upplýsingar og grunngildi fyrir HIV-1 sýkta fullorðna sjúklinga sem ekki hafa fengið meðferð gegn retróveirum áður í rannsóknum GS-US-236-0102 og GS-US-236-0103

	Rannsókn GS-US-236-0102		Rannsókn GS-US-236-0103	
	Stribild n = 348	EFV/FTC/ tenófóvír tvísóproxíl n = 352	Stribild n = 353	ATV/r + FTC/ tenófóvír tvísóproxíl n = 355
Lýðfræðilegar upplýsingar				
Meðalgildi aldurs, ár (bil)	38,0 (18-67)		38,0 (19-72)	
Kyn				
Karlkyns	89%		90%	
Kvenkyns	11%		10%	
Kynþáttur				
Hvítir	63%		74%	
Svartir/Bandaríkjamenn af afrískum uppruna	28%		17%	
Asíubúar	2%		5%	
Aðrir	7%		4%	
Sjúkdómssérkenni við grunnviðmið ^a				
Meðalgildi HIV-1 RNA í blóðvökva við grunngildi (bil) log ₁₀ eintök/ml	4,8 (2,6-6,5)		4,8 (1,7-6,6)	
Prósentuhlutfall sjúklinga með veirumagn > 100.000 eintök/ml	33		40	
Meðalgildi CD4+ frumutalningar við grunngildi (bil), x 10 ⁶ frumur/l	386 (3-1.348)		370 (5-1.132)	
Prósentuhlutfall sjúklinga með CD4+ frumutalningu < 200 frumur/mm ³	13		13	

a Sjúklingum var skipt eftir HIV-1 RNA við grunngildi í báðum rannsóknum.

Tafla 4: Veirufraeðileg útkoma úr slembiraðaðri meðferð í rannsóknum GS-US-236-0102 og GS-US-236-0103 í viku 48 (yfirlitsgreining)^a og viku 144^b

	Vika 48				Vika 144			
	Rannsókn GS-US-236-0102		Rannsókn GS-US-236-0103		Rannsókn GS-US-236-0102		Rannsókn GS-US-236-0103	
	Stribild n = 348	EFV/ FTC/ tenófóvír tvísóproxíl n = 352	Stribild n = 353	ATV/r + FTC/ tenófóvír tvísóproxíl n = 355	Stribild n = 348	EFV/ FTC/ tenófóvír tvísóproxíl n = 352	Stribild n = 353	ATV/r + FTC/ tenófóvír tvísóproxíl n = 355
Góð veirusvörun HIV-1 RNA < 50 eintök/ml	88%	84%	90%	87%	80%	75%	78%	75%
Meðferðarmunur	3,6% (95% CI = -1,6%, 8,8%)		3,0% (95% CI = -1,9%, 7,8%)		4,9% (95% CI = -1,3%, 11,1%)		3,1% (95% CI = -3,2%, 9,4%)	
Veirufraeðilegur meðferðar-brestur^c	7%	7%	5%	5%	7%	10%	8%	7%
Engar veirufraeðilegar upplýsingar í viku 48 eða 144								
Hætt að nota rannsóknarlyf vegna aukaverkunar eða dauða ^d	3%	5%	3%	5%	6%	8%	6%	8%
Hætt að nota rannsóknarlyf af öðrum ástæðum og síðasta fyrirbyggjandi HIV-1 RNA < 50 eintök/ml ^e	2%	3%	2%	3%	5%	7%	8%	9%
Upplýsingar vantar fyrir tímabilið en rannsóknarlyfið notað	0%	0%	0%	0%	1%	0%	1%	1%

a Tímabilið vika 48 er frá degi 309 til 378 (að þeim meðtöldum).

b Tímabilið vika 144 er frá degi 967 til 1.050 (að þeim meðtöldum).

c Felur í sér einstaklinga með ≥ 50 eintök/ml í glugganum í viku 48 eða viku 144, einstaklinga sem hættu meðferð af öðrum ástæðum en vegna aukaverkunar, dauða eða litillar eða enngar verkunar og sem voru með veirugildi ≥ 50 eintök/ml þegar meðferð var hætt.

d Felur í sér sjúklinga sem hættu meðferð vegna aukaverkunar eða dauða á hvaða tímapunkti sem var frá degi 1 og út tímabilið ef engar veirufraeðilegar upplýsingar lágu fyrir um meðferð á þessu tiltekna tímabili.

e Felur í sér einstaklinga sem hættu meðferð af öðrum ástæðum en vegna aukaverkunar, dauða eða litillar eða enngar verkunar, t.d. drógu til baka samþykki, mættu ekki í eftirfylgni, o.s.frv.

Stribild uppfyllti skilyrði um að vera jafngilt og sýndi fram á HIV-1 RNA < 50 eintök/ml þegar það var borið saman við efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl og þegar það var borið saman við atazanavír/rítónavír + emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl.

Í rannsókn GS-US-236-0102 var meðalaukning CD4+ frumutalningar í viku 48 frá grunnildi 239 frumur/mm³ hjá sjúklingum sem fengu Stribild og 206 frumur/mm³ hjá sjúklingum sem fengu EFV/FTC/tenófóvír tvísóproxíl. Í viku 144 var meðalaukning CD4+ frumutalningar frá grunnildi 321 frumur/mm³ hjá sjúklingum sem fengu Stribild og 300 frumur/mm³ hjá sjúklingum sem fengu EFV/FTC/tenófóvír tvísóproxíl. Í rannsókn GS-US-236-0103 var meðalaukning CD4+ frumutalningar í viku 48 frá grunnildi 207 frumur/mm³ hjá sjúklingum sem fengu Stribild og 211 frumur/mm³ hjá

sjúklingum sem fengu ATV/r +FTC/tenófóvír tvísóproxíl. Í viku 144 var meðalaukning CD4+ frumutalningar frá grunnildi 280 frumur/mm³ hjá sjúklingum sem fengu Stribild og 293 frumur/mm³ hjá sjúklingum sem fengu ATV/r +FTC/tenófóvír tvísóproxíl.

Veirufræðilega bældir HIV-1 sýktir sjúklingar

Í rannsókn GS-US-236-0115 og rannsókn GS-US-236-0121, þurftu sjúklingar að vera annaðhvort í sinni fyrstu eða annarri meðferð gegn retróveirum með engan sögulegan veirufræðilegan meðferðarþrest, ekkert ónæmi nú eða fyrir fyrir efnisþáttum Stribild gegn retróveirum og að vera með bældir með bælingu með PI+RTV eða NNRTI samhliða FTC/tenófóvír tvísóproxíli (HIV-1 RNA < 50 eintök/ml) í minnst sex mánuði fyrir skimun. Sjúklingum var slembiraðað í hlutfallinu 2:1 annaðhvort til að skipta yfir í Stribild eða vera áfram í grunnildismeðferð gegn retróveirum (SBR, *stayed on baseline regimen*) í 48 vikur. Í rannsókn GS-US-236-0115 var veirufræðileg árangurstíðni: Stribild 93,8% (272 af 290 sjúklingum); SBR 87,1% (121 af 139 sjúklingum). Meðalaukning CD4+ frumutalningar í viku 48 frá grunnildi var 40 frumur/mm³ hjá sjúklingum sem fengu Stribild og 32 frumur/mm³ hjá sjúklingum sem fengu PI+RTV+FTC/tenófóvír tvísóproxíl. Í rannsókn GS-US-236-0121 var veirufræðileg árangurstíðni: Stribild 93,4% (271 af 290 sjúklingum) og SBR 88,1% (126 af 143 sjúklingum). Meðalaukning CD4+ frumutalningar í viku 48 frá grunnildi var 56 frumur/mm³ hjá sjúklingum sem fengu Stribild og 58 frumur/mm³ hjá sjúklingum sem fengu NNRTI+FTC/tenófóvír tvísóproxíl.

Í rannsókn GS-US-236-0123 máttu sjúklingar aðeins hafa áður fengið RAL samhliða FTC/tenófóvír tvísóproxíli sem fyrstu meðferð gegn retróveirum í minnst sex mánuði. Sjúklingar þurftu að vera stöðugt bældir í minnst sex mánuði áður þeir tóku þátt í rannsókninni, ekki hafa neina sögu nú eða fyrir um ónæmi fyrir efnisþáttunum gegn retróveirum í Stribild og með HIV-1 RNA < 50 eintök/ml við skimun. Allir 48 sjúklingar sem fengu minnst einn skammt af Stribild voru áfram bældir (HIV-1 RNA < 50 eintök/ml) út viku 48. Meðalaukning CD4+ frumutalningar í viku 48 frá grunnildi var 23 frumur/mm³.

Börn

Rannsóknir með Stribild

Verkun og öryggi Stribild hjá HIV-1 sýktum börnum á aldrinum 12 til allt að 18 ára sem ekki höfðu fengið meðferð áður, eru byggð á greiningu á niðurstöðum úr 48 vikna, eins hóps, opnu rannsókninni GS-US-236-0112 (N = 50). Meðalaldur var 15 ár (á bilinu 12–17 ára), 70% voru karlar, 68% svartir, 28% asískir. Við grunnildi var meðal HIV-1 RNA í plasma 4,60 log₁₀ eintök/ml, meðal CD4+ frumufjöldi 399 frumur/mm³ (á bilinu 133-734) og meðal CD4+% 20,9% (á bilinu 4,5%–41,1%). Tuttugu prósent voru með HIV-1 RNA > 100.000 eintök/ml í plasma við grunnildi.

Í viku 48 náðu 44 af 50 (88%) unglingum sem fengu meðferð með Stribild HIV-1 RNA < 50 eintök/ml og 4 náðu HIV-1 RNA ≥ 50 eintök/ml; 1 sjúklingur hætti á rannsóknarlyfinu og hjá 1 voru engar veirufræðilegar upplýsingar til staðar í viku 48. Meðallækkunin á HIV-1 RNA var -3,16 log₁₀ eintök/ml og meðalaukning á CD4+ frumufjölda var 229 frumur/mm³. Ekkert nýtilkomið ónæmi gegn Stribild greindist í viku 48.

Rannsóknir með emtrícítabíni

Hjá ungbörnum og börnum eldri en 4 mánaða náði eða viðhélt meirihluti sjúklinga sem fékk emtrícítabín fullkominni bælingu á HIV-1 RNA í plasma eftir 48 vikur (89% náðu ≤ 400 eintökum/ml og 77% náðu ≤ 50 eintökum/ml).

Rannsóknir með tenófóvír tvísóproxíli

Í rannsókn GS-US-104-0321 fengu 87 HIV-1 sýktir sjúklingar á aldrinum 12 til < 18 ára sem höfðu fengið meðferð áður, meðferð með tenófóvír tvísóproxíli (n = 45) eða lyfleysu (n = 42) samhliða bestu bakgrunnsmeðferð (optimised background regimen (OBR)) í 48 vikur. Vegna takmarkana í rannsókninni var ekki sýnt fram á ávinning af tenófóvír tvísóproxíli fram yfir lyfleysu á grundvelli HIV-1 RNA gilda í plasma í viku 24.

Hjá sjúklingum sem fengu meðferð með tenófóvír tvísóproxíli eða lyfleysu voru meðal Z-stig fyrir beinþéttni í lendarhrygg -1,004 og -0,809 og meðal Z-stig fyrir beinþéttni í öllum líkamanum -0,866 og -0,584, í sömu röð, við grunnildi. Meðalbreytingar í viku 48 (við lok tvíblinda fasans) voru -0,215 og -0,165 hvað varðar Z-stig fyrir beinþéttni í lendarhrygg og -0,254 og -0,179 hvað varðar Z-stig fyrir beinþéttni í öllum líkamanum fyrir tenófóvír tvísóproxíl og lyfleysuhópna, í sömu röð. Meðalhraði aukningar á beinþéttni var minni í tenófóvír tvísóproxíl hópnum samanborið við lyfleysuhópinn. Í viku 48 höfðu sex unglingar í hópnum sem fékk tenófóvír tvísóproxíl og einn unglingur í lyfleysuhópnum fengið marktækt tap á beinþéttni í lendarhrygg (skilgreint sem > 4% tap). Meðal 28 sjúklinga sem fengu 96 vikna meðferð með tenófóvír tvísóproxíli, lækkaði Z-stig fyrir beinþéttni um -0,341 fyrir lendarhrygg og -0,458 fyrir allan líkamann.

Í rannsókn GS-US-104-0352 var 97 sjúklingum á aldrinum 2 til < 12 ára sem höfðu fengið meðferð áður og voru með stöðuga veirufræðilega bælingu á meðferð sem innihélt stavúdín eða zídóvúdín, slembiraðað til að fá tenófóvír tvísóproxíl í stað stavúdíns eða zídóvúdíns (n = 48) eða til að halda áfram á upphaflegu meðferðinni (n = 49) í 48 vikur. Í viku 48 höfðu 83% sjúklinga sem fengu tenófóvír tvísóproxíl og 92% sjúklinga sem fengu stavúdín eða zídóvúdín HIV-1 RNA þéttni < 400 eintök/ml. Munurinn á hlutfalli sjúklinga sem héldu < 400 eintökum/ml í viku 48 skýrðist aðallega af fjölda sjúklinga sem hættu meðferð í hópnum sem fékk tenófóvír tvísóproxíl. Þegar upplýsingar sem vantar voru útilokaðar, voru 91% sjúklinga sem fengu tenófóvír tvísóproxíl og 94% sjúklinga sem fengu stavúdín eða zídóvúdín með HIV-1 RNA þéttni < 400 eintök/ml í viku 48.

Greint hefur verið frá minnkun á beinþéttni hjá börnum. Hjá sjúklingum sem fengu meðferð með tenófóvír tvísóproxíli eða stavúdíni eða zídóvúdíni var meðal Z-stig hvað varðar beinþéttni í lendarhrygg -1,034 og -0,498 og meðal Z-stig hvað varðar beinþéttni í öllum líkamanum -0,471 og -0,386 við grunnildi. Meðalbreytingar í viku 48 (við lok slembiraðaða fasans) voru 0,032 og 0,087 hvað varðar Z-stig fyrir beinþéttni í lendarhrygg og -0,184 og -0,027 hvað varðar Z-stig fyrir beinþéttni í öllum líkamanum hjá hópnum sem fengu tenófóvír tvísóproxíl og stavúdín eða zídóvúdín, í sömu röð. Meðalhraði beinsöfnunar í lendarhrygg í viku 48 var svipaður hjá hópnum sem fengu tenófóvír tvísóproxíl og stavúdín eða zídóvúdín. Heildar beinsöfnun í líkamanum var minni í hópnum sem fékk tenófóvír tvísóproxíl samanborið við hópinn sem fékk stavúdín eða zídóvúdín. Einn þátttakandi sem fékk tenófóvír tvísóproxíl og enginn þátttakandi sem fékk stavúdín eða zídóvúdín var með marktækt (> 4%) tap á beinþéttni í lendarhrygg í viku 48. Z-stig fyrir beinþéttni lækkaði um -0,012 fyrir lendarhrygg og um -0,338 fyrir allan líkamann hjá þátttakendunum 64 sem fengu tenófóvír tvísóproxíl í 96 vikur. Z-stig fyrir beinþéttni voru ekki leiðrétt fyrir hæð og þyngd.

Í rannsókn GS-US-104-0352 hættu 8 af 89 börnum (9,0%) sem voru útsett fyrir tenófóvír tvísóproxíli notkun rannsóknarlyfsins vegna aukaverkana á nýru. Fimm þátttakendur (5,6%) sýndu rannsóknarniðurstöður sem voru í klínísku samræmi við aðlægan píplukvilla í nýrum og þar af hættu 4 meðferð með tenófóvír tvísóproxíli (miðgildi útsetningar fyrir tenófóvír tvísóproxíli var 331 vika).

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Stribild hjá börnum yngri en 12 ára (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahlvörf

Frásög

Í kjölfar inntöku Stribild ásamt mat hjá HIV-1 sýktum sjúklingum kom hámarks plasmabéttni fram 4 klst. eftir skömmun fyrir elvitegravír, 3 klst. eftir skömmun fyrir kóbísistat, 3 klst. eftir skömmun fyrir emtrícítabín og eftir 2 klst. fyrir tenófóvír í kjölfar hraðrar umbreytingar tenófóvír tvísóproxíls. Meðalgildi C_{max} , AUC_{tau} og C_{trough} (meðaltal $\pm$ SD) við stöðugt ástand eftir marga skammta af Stribild hjá HIV-1 sýktum einstaklingum, í þessari röð, reyndust $1,7 \pm 0,39$ $\mu\text{g/ml}$, $23 \pm 7,5$ $\mu\text{g}\cdot\text{klst./ml}$ og $0,45 \pm 0,26$ $\mu\text{g/ml}$ fyrir elvitegravír, sem veitir hemlunarhlutfallið ~ 10 (hlutfall C_{trough} : IC_{95} aðlagð prótínbindingu fyrir villigerð HIV-1 veiru). Samsvarandi meðalgildi C_{max} , AUC_{tau} og C_{trough} (meðaltal $\pm$ SD) við stöðugt ástand reyndust $1,1 \pm 0,40$ $\mu\text{g/ml}$, $8,3 \pm 3,8$ $\mu\text{g}\cdot\text{klst./ml}$ og $0,05 \pm 0,13$ $\mu\text{g/ml}$ fyrir kóbísistat, $1,9 \pm 0,5$ $\mu\text{g/ml}$, $13 \pm 4,5$ $\mu\text{g}\cdot\text{klst./ml}$ og $0,14 \pm 0,25$ $\mu\text{g/ml}$ fyrir emtrícítabín, og $0,45 \pm 0,16$ $\mu\text{g/ml}$, $4,4 \pm 2,2$ $\mu\text{g}\cdot\text{klst./ml}$ og $0,1 \pm 0,08$ $\mu\text{g/ml}$ fyrir tenófóvír.

Í samanburði við lyfjagjöf á fastandi maga jók lyfjagjöf Stribild með léttari máltíð (~373 kcal, 20% fita) eða mjög feitri máltíð (~800 kcal, 50% fita) útsetningu fyrir elvitegravíri og tenófóvíri. Hvað varðar elvitegravír jukust C_{max} og AUC um 22% og 36% með léttari máltíð, en um 56% og 91% með mjög feitri máltíð, í þessari röð. C_{max} og AUC gildi tenófóvírs jukust um 20% og 25%, í þessari röð, með léttari máltíð, en C_{max} varð ekki fyrir áhrifum og AUC jókst um 25% með mjög feitri máltíð. Útsetning fyrir kóbísistati varð ekki fyrir áhrifum af léttari máltíð og þó C_{max} and AUC lækkuðu örlítið, eða um 24% og 18%, með mjög feitri máltíð varð ekki vart við breytingar á lyfjafræðilegri örvun elvitegravírs. Útsetning fyrir emtrícítabíni varð ekki fyrir áhrifum af léttari máltíð eða mjög feitri máltíð.

Dreifing

Elvitegravír binst blóðvökvaprótínum manna sem nemur 98-99% og bindingin er óháð lyfjastyrk yfir 1 ng/ml til 1.600 ng/ml. Meðalhluftall lyfjastyrks í blóðvökva miðað við blóð var 1,37. Kóbísistat binst blóðvökvaprótínum manna sem nemur 97-98% og meðalhluftall lyfjastyrks í blóðvökva miðað við blóð var 2.

Eftir gjöf í æð var dreifingarrúmmál emtrícítabíns og tenófóvírs u.þ.b. 1.400 ml/kg og 800 ml/kg, í þessari röð. Eftir inntöku emtrícítabíns eða tenófóvír tvísóproxíls, dreifast emtrícítabín og tenófóvír víða um líkamann. Binding emtrícítabíns *in vitro* við plasmaprótín manna var < 4% og óháð styrk á bilinu 0,02 til 200 µg/ml. Við hámarksplasmaþéttni var meðalhluftall lyfjastyrks í blóðvökva miðað við blóð ~ 1,0 og meðalhluftall lyfjastyrks í sæði miðað við blóðvökva var ~ 4,0. Binding tenófóvírs *in vitro* við plasmaprótín var minni en 0,7% og binding við sermisprótín var minni en 7,2%, við þéttni tenófóvírs á bilinu 0,01 til 25 µg/ml.

Umbrot

Elvitegravír gengst undir oxandi umbrot af völdum CYP3A (meginleið) og glúkúroníðun af völdum UGT1A1/3 ensíma (aukaleið). Eftir inntöku örvaðs [14 C]elvitegravírs, var elvitegravír meintegundin í blóðvökva og ~94% geislavirkni í blóðrás. Aromatísk og alifatísk hýdroxýlering eða glúkúroníðun umbrotsefna koma fram í mjög litlum mæli, þau sýna mun minni virkni gegn HIV og gegna engu hlutverki við heildarvirkni elvitegravírs gegn veirum.

Kóbísistat umbrotnar fyrir tilstilli CYP3A og/eða CYP2D6-miðlaðrar oxunar og gengst ekki undir glúkúroníðun. Eftir inntöku [14 C]kóbísistats var 99% geislavirkni í blóðrás í blóðvökva óbreytt kóbísistat.

In vitro rannsóknir gefa til kynna að emtrícítabín hamli ekki CYP450 ensínum manna. Í kjölfar lyfjagjafar [14 C]emtrícítabíns kom skammturinn af emtrícítabíni allur fram í þvagi (~ 86%) og hægðum (~ 14%). Þrettán prósent af skammtinum komu fram í þvagi sem þrjú meint umbrotsefni. Umbrot emtrícítabíns fela meðal annars í sér oxun thíólhlutans sem gefur af sér 3'-súlfoxíð díastereómera (~ 9% skammtsins) og tengingu við glúkúronsýru sem gefur af sér 2'-O-glúkúroníð (~ 4% skammtsins). Ekki var hægt að bera kennsl á nein önnur umbrotsefni.

Rannsóknir *in vitro* hafa staðfest að hvorki tenófóvír tvísóproxíl né tenófóvír eru hvarfefni fyrir CYP450 ensím. Við mun meiri styrk (u.þ.b. 300-faldan) en fram kom *in vivo*, hamlaði tenófóvír heldur ekki umbrotum sem verða fyrir tilstilli megin CYP450 ísómynda manna sem hafa með umbrot lyfja að gera (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1 eða CYP1A1/2). Tenófóvír tvísóproxíl hafði engin áhrif á neina CYP450 ísómyndanna nema CYP1A1/2 þar sem vart varð við litla (6%) en tölfræðilega mikilvæga minnkun umbrota CYP1A1/2 hvarfefnisins.

Brotthvarf

Eftir inntöku [14 C]elvitegravírs/rítónavírs, komu 94,8% af skammtinum fram í hægðum sem er í samræmi við brotthvarf elvitegravírs um lifur og gallrás; 6,7% af gefnum skammti kom fram í þvagi. Meðalhelmingunartími elvitegravírs í blóðvökva í kjölfar lyfjagjafar Stribild er u.þ.b. 12,9 klst.

Eftir inntöku [^{14}C]kóbísistats, komu 86% og 8,2% af skammtinum fram í hægðum og þvagi, í þessari röð. Meðalhelmingunartími kóbísistats í blóðvökva í kjölfar lyfjagjafar Stribild er u.þ.b. 3,5 klst. og tengd útsetning fyrir kóbísistati veitir C_{trough} gildi elvitegravírs sem eru u.þ.b. 10-falt hærri en IC_{95} aðlagð prótínbindingu fyrir villigerð HIV-1 veiru.

Emtrícítabín skilst aðallega út um nýru og skammturinn endurheimtist allur í þvagi (u.þ.b. 86%) og saur (u.þ.b. 14%). Þrettán prósent af skammtinum af emtrícítabíni endurheimtist í þvagi sem þrjú umbrotsefni. Úthreinsun emtrícítabíns úr líkamanum var að meðaltali 307 ml/mín. Eftir inntöku er helmingunartími brotthvarfs emtrícítabíns u.þ.b. 10 klst.

Útskilnaður tenófóvírs er aðallega um nýru, bæði með síun og virkum flutningi í nýrnapiplum (*human organic anion transporter [hOAT1]*), og skilst um 70-80% skammtsins óbreytt út í þvagi eftir gjöf í æð. Sýnileg úthreinsun tenófóvírs var að meðaltali u.þ.b. 307 ml/mín. Úthreinsun um nýru hefur verið metin u.þ.b. 210 ml/mín., sem er umfram gauklasíun. Það bendir til þess að virk pípluseyting sé snar þáttur í útskilnaði tenófóvírs. Eftir inntöku er helmingunartími brotthvarfs tenófóvírs hér um bil 12 til 18 stundir.

Aldraðir

Lyfjahvörf elvitegravírs, kóbísistats, emtrícítabíns og tenófóvírs hafa ekki verið metin hjá öldruðum (eldri en 65 ára).

Kyn

Ekki hefur komið í ljós marktækur klínískt mikilvægur mismunur á lyfjahvörfum kóbísistats örvuðu með elvitegravíri, emtrícítabíns og tenófóvír tvísóproxíls sem rekja má til kyns.

Kynþáttur

Ekki hefur komið í ljós marktækur klínískt mikilvægur mismunur á lyfjahvörfum kóbísistats örvuðu með elvitegravíri, emtrícítabíns og tenófóvír tvísóproxíls sem rekja má til kynþáttar.

Börn

Útsetning fyrir elvitegravíri og tenófóvíri hjá börnum á aldrinum 12 til < 18 ára sem fengu Stribild í GS-US-236-0112 jókst um 30% og 37%, í sömu röð, samanborið við fyrri rannsóknir hjá fullorðnum. Útsetning fyrir tenófóvíri var á því bili sem fram kom við meðferð með tenófóvír tvísóproxíli örvuðu með próteasahemlum. Útsetning fyrir kóbísistati og emtrícítabíni hjá börnum á aldrinum 12 til < 18 ára var svipuð og útsetning hjá fullorðnum.

Lyfjahvörf elvitegravírs eða kóbísistats hafa ekki verið fyllilega staðfest hjá börnum < 12 ára.

Skert nýrnastarfsemi

Rannsókn á lyfjahvörfum kóbísistats örvuðu með elvitegravíri var framkvæmd á einstaklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun undir 30 ml/mín.) sem ekki voru sýktir af HIV-1. Ekki varð vart við neinn klínískt marktækan mun á einstaklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi og heilbrigðum einstaklingum. Ekki er þörf á aðlögun skammta af elvitegravíri og kóbísistati hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Lyfjahvörf emtrícítabíns og tenófóvírs breytast hjá einstaklingum með skerta nýrnastarfsemi. Hjá einstaklingum með kreatínínúthreinsun undir 50 ml/mín. eða með lokastig nýrnasjúkdóms sem krafðist skilunar jukust C_{max} og AUC gildi emtrícítabíns og tenófóvírs (sjá kafla 4.4).

Skert lifrastarfsemi

Bæði elvitegravír eða kóbísistat umbrotna og hverfa brott að mestu leyti um lifur. Rannsókn á lyfjahvörfum kóbísistats örvuðu með elvitegravíri var framkvæmd á einstaklingum með miðlungs skerta lifrastarfsemi sem ekki voru sýktir af HIV-1. Ekki varð vart við neinn klínískt marktækan mun

á einstaklingum með miðlungs skerta lifrarstarfsemi og heilbrigðum einstaklingum. Ekki er þörf á aðlögun skammta af elvitegravíri og kóbísistati hjá sjúklingum með vægt eða miðlungs skerta lifrarstarfsemi. Áhrif alvarlega skertrar lifrarstarfsemi á lyfjahvörf elvitegravírs og kóbísistats hafa ekki verið rannsökuð. Lyfjahvörf emtrícítabíns hafa ekki verið rannsökuð hjá einstaklingum með skerta lifrarstarfsemi; hins vegar umbrotnar emtrícítabín ekki verulega fyrir tilstilli lifrarensíma svo skert lifrarstarfsemi ætti ekki að hafa mikil áhrif. Ekki varð vart við klínískt marktækar breytingar á lyfjahvörfum tenófóvírs hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Því er engin þörf á aðlögun skammta af tenófóvír tvísóproxíli hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi.

Samhliða sýking af völdum lifrabólguveiru B og/eða C

Lyfjahvörf emtrícítabíns og tenófóvír tvísóproxíls hafa ekki verið fyllilega metin hjá sjúklingum með samhliða sýkingu af völdum lifrabólguveiru B og/eða C. Takmarkaðar upplýsingar úr þýðisgreiningu á lyfjahvörfum (n = 24) gáfu til kynna að samhliða sýking af völdum lifrabólguveiru B og/eða C hefði engin klínískt marktæk áhrif á útsetningu fyrir örvuðu elvitegravíri.

Meðganga og eftir fæðingu

Niðurstöður sem tilkynnt var um úr framsýnni rannsókn (IMPAACT P1026s) sýndu að meðferð með kóbísistati og elvitegravíri á meðgöngu leiðir til minnkaðrar útsetningar fyrir elvitegravíri og kóbísistati (tafla 5).

Tafla 5: Breytingar á lyfjahvarfabreytum úr IMPAACT P1026s rannsókninni með elvitegravíri og kóbísistati hjá konum sem fengu meðferð með kóbísistati og elvitegravíri á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu samanborið við þöruð gögn eftir fæðingu

Samanburður við þöruð gögn eftir fæðingu, n	Meðaltals % breyting á lyfjahvarfabreytum elvitegravírs ^a			Meðaltals % breyting á lyfjahvarfabreytum kóbísistats ^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 = annar þriðjungur; 3T = síðasti þriðjungur; PP = eftir fæðingu

a paraður samanburður

b P < 0,10 samanborið við eftir fæðingu

5.3 Forklínískar upplýsingar

Elvitegravír reyndist neikvætt í *in vitro* stökkbreytingaprófi á bakteríum (Ames próf) og neikvætt í *in vitro* smákjarnaprófun á rottum við skammta allt að 2.000 mg/kg. Í *in vitro* prófi á litningabreytingum reyndist elvitegravír neikvætt með efnaskiptavirkjun. Hins vegar kom fram tvíræð svörun án virkjunar.

Kóbísistat reyndist ekki valda stökkbreytingum eða litningabrenslun í hefðbundnum prófum á eiturverkunum á erfðaeefni. *Ex vivo* rannsóknir á kanínum og *in vivo* rannsóknir á hundum gefa til kynna að lítil hætta sé á QT lengingu með kóbísistati og að það lengi hugsanlega örlítið PR bilið og dragi úr virkni vinstri slegils við styrk sem er minnst 11-falt meiri en útsetning hjá mönnum við ráðlagðan 150 mg dagsskammt. Í klínískri rannsókn á mönnum með 35 heilbrigðum einstaklingum gaf hjartaómskoðun sem framkvæmd var við grunnigildi og eftir notkun 150 mg kóbísistats einu sinni á dag í minnst 15 daga ekki til kynna verulega breytingu á virkni vinstri slegils.

Rannsóknir á eiturverkunum á æxlun hjá rottum og kanínum með kóbísistati sýndu engin áhrif á mökun, frjósemi, meðgöngu eða fósturbreytur. Hins vegar jukust fósturlát eftir hreiðrun og vart varð við léttari fóstur hjá rottum í tengslum við verulega minnkun líkamsþyngdar móður við 125 mg/kg/dag.

Langtímarannsóknir á krabbameinsmyndandi áhrifum í munni með elvitegravíri og kóbísistati sýndu ekki fram á nein krabbameinsmyndandi áhrif hjá músun og rottum.

Forklínískar upplýsingar um emtrícítabín benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaeefni, krabbameinsvaldandi áhrifum og eiturverkunum á æxlun og þroska.

Forklínískar upplýsingar um tenófóvír tvísóproxíl benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum á erfðaeefni, krabbameinsvaldandi áhrifum og eiturverkunum á æxlun og þroska. Niðurstöður rannsókna á eiturverkunum eftir endurtekna skammta hjá rottum, hundum og öpum við útsetningu sem er svipuð eða meiri en útsetning sem fæst við meðferð hjá mönnum og skipta hugsanlega máli við klíniska notkun, sýndu meðal annars fram á breytingar í nýrum og beinum og lækun á fosfatþéttni í sermi. Eiturverkun á bein greindist sem beinmeyra (apar) og minnkun beinþéttni (rottur og hundar). Rannsóknir á eiturverkunum á æxlun hjá rottum og kaninum sýndu engin áhrif á mökun, frjósemi, þungun eða fósturbreytur. Í eiturefnarannsóknum á tenófóvír tvísóproxíli minnkuðu hins vegar lífslíkur og þyngd unga við og eftir fæðingu við skammta sem öllu eiturverkunum hjá móður.

Virku efnin elvitegravír, kóbísisat og tenófóvír tvísóproxíl eru þrávirk í umhverfinu.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Kroskarmellósi natríum (E468)

Hýdroxýprópýl sellulósi (E463)

Laktósi (sem einhýdrat)

Magnesíum stearat (E572)

Örkristallaður sellulósi (E460)

Silíkon tvíoxíð (E551)

Natríum lárýlsúlfat

Filmuhúðun

Indigótín (E132)

Makrógól 3350 (E1521)

Pólývínýl alkóhól (vatnsrofið að hluta til) (E1203)

Talkúm (E553b)

Títantvíoxíð (E171)

Gult járnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka. Geymið lyfjaglassið vel lokað.

6.5 Gerð íláts og innihald

Lyfjaglas úr háþéttnipólýetýleni (HDPE) með barnaöryggisloki úr pólýprópýleni, sem inniheldur 30 filmuhúðaðar töflur og rakadrægt kísilgel.

Eftirtaldar pakkningastærðir eru fáanlegar: ytri öskjur sem innihalda 1 lyfjaglas með 30 filmuhúðuðum töflum og ytri öskjur sem innihalda 90 (3 lyfjaglós með 30) filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 24. maí 2013
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 19. apríl 2018

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

{MM/ÁÁÁÁ}

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM
ÁLETRUN Á LYFJAGLAS OG ÖSKJU

1. HEITI LYFS

Stribild 150 mg/150 mg/200 mg/245 mg filmuhúðaðar töflur
elvitegravír/kóbísistat/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 150 mg af elvitegravíri, 150 mg af kóbísistati, 200 mg af emtrícítabíni og 245 mg af tenófóvír tvísóproxíli (sem jafngildir 300 mg af tenófóvír tvísóproxíl fúmarati eða 136 mg af tenófóvíri).

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Lesið fylgiseðilinn til að fá frekari upplýsingar.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 filmuhúðaðar töflur.

30 töflur.

90 (3 lyfjaglös með 30) filmuhúðaðar töflur.

90 (3 lyfjaglös með 30) töflur.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka. Geymið lyfjaglassið vel lokað.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/13/830/001 30 filmuhúðaðar töflur
EU/1/13/830/002 90 (3 lyfjaglös með 30) filmuhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Stribild [Eingöngu á ytri umbúðum]

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni. [Eingöngu á ytri umbúðum]

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC {númer}
SN {númer}
NN {númer}
[Eingöngu á ytri umbúðum]

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Stribild 150 mg/150 mg/200 mg/245 mg filmuhúðaðar töflur
elvitegravír/kóbísistat/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Stribild og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að taka Stribild
3. Hvernig taka á Stribild
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Stribild
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Stribild og við hverju það er notað

Stribild inniheldur fjögur virk efni:

- **elvitegravír**, lyf gegn retróveirum sem nefnist samþættingarhemill
- **kóbísistat**, lyf sem örvar (*hefur jákvæð áhrif á lyfjahvörf*) áhrif elvitegravírs
- **emtrícítabín**, lyf gegn retróveirum sem kallast nukleósíða bakritahemill (NRTI)
- **tenófóvír tvísóproxíl**, lyf gegn retróveirum sem kallast nukleótíða bakritahemill (NtRTI).

Meðferð með Stribild er ein tafla daglega til meðferðar við alnæmisveiru (HIV) hjá fullorðnum.

Stribild er einnig notað til meðferðar við HIV-sýkingu hjá unglingum á aldrinum 12 ára til yngri en 18 ára sem vega a.m.k. 35 kg og hafa áður fengið meðferð með HIV-lyfjum sem hafa valdið aukaverkunum.

Stribild dregur úr fjölda HIV-veira í líkamanum. Þetta bætir ónæmskerfið og dregur úr líkum á þróun sjúkdóma í tengslum við HIV-smit.

2. Áður en byrjað er að nota Stribild

Ekki má nota Stribild

- Ef um er að ræða ofnæmi fyrir elvitegravíri, kóbísistati, emtrícítabíni, tenófóvíri, tenófóvír tvísóproxíl eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6 í fylgiseðlinum).
- Ef þú hefur hætt meðferð með lyfi sem inniheldur **tenófóvír tvísóproxíl** samkvæmt ráðleggingum læknisins í kjölfar vandamáls í tengslum við nýrnastarfsemi.
- Ef þú tekur eitt af þessum lyfjum:
 - **alfúzósín** (notað til að meðhöndla stækkaðan blöðruhálskirtil)
 - **amíóðarón, kínidín** (notað til að leiðrétta óreglulegan hjartslátt)
 - **dabigatran** (notað til að koma í veg fyrir og meðhöndla blóðsega)
 - **karbamasepín, fenóbarbítal, fenýtóín** (notað til að koma í veg fyrir flog)
 - **rifampicín** (notað til að koma í veg fyrir og meðhöndla berkla og aðrar sýkingar)

- **dihýdróergotamín, ergotamín, ergometrín** (notað til að meðhöndla höfuðverk vegna mígrenis)
- **císapríð** (notað til að draga úr tilteknum magakvillum)
- **jóhannesarjurt** (*Hypericum perforatum*, jurtalyf notað við þunglyndi og kvíða) eða lyf sem það innihalda.
- **lovastatín, simvastatín** (notað til að lækka kólesteról í blóði)
- **pimozíð, lúrasídón** (notað til að meðhöndla afbrigðilegar hugsanir eða tilfinningar)
- **sildenafil** (notað til að meðhöndla lungnaháþrýsting, lungnasjúkdóm sem gerir öndun erfiða)
- **mídazólám** til inntöku, **tríazólám** (notað til að auðvelda svefn og/eða draga úr kvíða)

→ Ef eitthvað af þessu á við um þig, segðu þá læknum samstundis frá því.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Læknirinn þarf að hafa umsjón með þér meðan þú tekur Stribild.

Þetta lyf er ekki lækning við HIV-sýkingu. Meðan á töku Stribild stendur getur þú áfram fengið sýkingar eða aðra sjúkdóma í tengslum við HIV-sýkingu.

Leitið ráða hjá læknum áður en Stribild er notað:

- **ef þú ert með nýrnasjúkdóm**, hefur verið með nýrnasjúkdóm, eða ef einhver frávik hafa komið fram í prófum sem gætu gefið til kynna nýrnavandamál. Læknirinn mun meta vandlega hvort meðhöndla eigi þig með Stribild.

Stribild getur haft áhrif á nýrun. Áður en meðferð hefst mun læknirinn taka blóðprufur til að meta nýrnastarfsemi þína. Læknirinn mun einnig taka blóðprufur meðan á meðferð stendur til þess að fylgjast með nýrunum.

Stribild er venjulega ekki tekið með öðrum lyfjum sem geta skaðað nýrun (sjá Notkun annarra lyfja samhliða Stribild). Ef hjá því verður ekki komist mun læknirinn fylgjast oftast með nýrnastarfsemi þinni.

- **Ef þú ert með beinþynningu**, ert með sögu um beinbrot eða með beinkvilla.

Beinkvillar (koma fram sem þrálátur eða versnandi beinverkur sem valda stundum brotum) geta einnig komið fram vegna frumuskemmda í nýrnapiplum (sjá kafla 4, *Hugsanlegar aukaverkanir*). Látið lækinn vita ef þú ert með beinverki eða beinbrot.

Einnig getur verið að tenófóvír tvísóproxíl valdi minnkaðri beinþéttni.

Á heildina litið eru langtímaáhrif tenófóvír tvísóproxíls á heilbrigði beina og hættu á beinbrotum hjá fullorðnum sjúklingum og börnum óviss.

- **Ef þú ert með lifrarkvilla eða hefur sögu um lifrarsjúkdóm, þ.m.t. lifrabólgu.** Sjúklingar með lifrarsjúkdóm, þ.á m. langvinna lifrabólgu B eða C, sem meðhöndlaðir eru með lyfjum gegn retróveirum, eru í aukinni hættu að fá alvarlegar, og hugsanlega banvænar, aukaverkanir í lifur. Ef þú ert sýkt/ur af lifrabólgu B mun læknirinn íhuga vandlega hvaða meðferð sé best fyrir þig.

Ef þú ert sýkt/ur af lifrabólgu B er hugsanlegt að lifrarkvillar versni eftir að þú hættir að taka Stribild. Mikilvægt er að hætta ekki að taka Stribild nema tala við lækinn: sjá kafla 3, *Ekki hætta að nota Stribild*.

- **Ef þú ert eldri en 65 ára.** Stribild hefur ekki verið rannsakað í hópi sjúklinga eldri en 65 ára. Ef aldur þinn er hærri en það og þér er ávísað Stribild mun læknirinn fylgjast vandlega með þér.

→ Ef eitthvað af þessu á við um þig, segðu þá læknum frá því.

Meðan á töku Stribild stendur

Þegar þú hefur töku Stribild skaltu fylgjast með:

- merkjum um bólgu eða sýkingu
- beinkvillum

→ Ef vart verður við einhver þessara einkenna skaltu láta lækinn tafarlaust vita.

Börn og unglingar

Ekki gefa lyf þetta börnum yngri en 12 ára. Notkun Stribild hefur ekki verið rannsökuð hjá börnum yngri en 12 ára og sem vega minna en 35 kg.

Notkun annarra lyfja samhliða Stribild

Tiltekin lyf skal aldrei taka með Stribild.

Viðkomandi lyf má sjá hér að ofan undir fyrirsögninni „Ekki má nota Stribild - Ef þú tekur eitt af þessum lyfjum“.

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um önnur lyf sem eru notuð eða hafa nýlega verið notuð. Stribild kann að valda milliverkunum við önnur lyf. Magn Stribild eða annarra lyfja í blóði kann að verða fyrir áhrifum af þessu. Þetta getur hindrað rétta virkni lyfjanna eða gert aukaverkanir verri. Í sumum tilfellum er hugsanlegt að lækinn þurfi að aðlaga skammtinn eða athuga blóðgildin.

Einkum er mikilvægt að ræða við lækinn ef þú tekur eitthvað af eftirfarandi:

- **einhver önnur lyf sem innihalda:**
 - tenófóvír tvísóproxíl
 - tenófóvír alafenamíð
 - lamivúdín
 - adefóvír tvísóproxíl
- **lyf sem kunna að skaða nýrun,** meðal annars
 - amínóglýkósíð (svo sem streptomycín, neómycín og gentamicín), vankómýsín (við bakteríusýkingum)
 - foskarnet, gancíklóvír, cídófóvír (við veirusýkingum)
 - amfóterísín B, pentamídín (við sveppasýkingum)
 - interleukín-2, nefnist einnig aldesleukín (til meðferðar við krabbameini)
 - bólgueyðandi gigtarlyf (NSAIDs, til að draga úr verkjum í beinum eða vöðvum)

Einnig er mikilvægt að ræða við lækinn ef þú tekur eitthvað af eftirfarandi lyfjum:

- **sveppalyf,** notuð til að meðhöndla sveppasýkingar, svo sem:
 - ketókónasól, itrakónasól, vorikónasól, flúkónasól, posakónasól
- **veirulyf,** notuð til að meðhöndla sýkingu af völdum lifrabólgu C:
 - ledipasvír/sófosbúvír, sófosbúvír/velpatasvír og sófosbúvír/velpatasvír/voxílaprevír
- **sýklalyf,** notuð til að meðhöndla bakteríusýkingar, svo sem berkla, sem innihalda:
 - rifabútín, klaritrómycín eða telitrómycín
- **geðdeyfðarlyf,** notuð til að meðhöndla þunglyndi:
 - lyf sem innihalda trazodon eða escitalopram
- **róandi lyf og svefnlyf,** notuð til að meðhöndla kvíða:
 - búspírón, klóræzepat, díazepam, estazolam, flúrazepam og zolpidem

- **ónæmisbælandi lyf**, notuð til að stjórna ónæmissvörun líkamans eftir ígræðslu, svo sem:
 - cýklósporín, sírólímus og takrólímus
- **barkstera þ.m.t.**:
 - betametason, budesonid, fluticason, mometason, prednison, triamcinolon.
 Þessi lyf eru notuð við ofnæmi, astma, garna- og ristilbólgu, bólgusjúkdómum í húð, augum, liðum og vöðvum og við öðrum bólgusjúkdómum. Þessi lyf eru almennt til inntöku, innöndunar, inndælingar eða borin á húð eða í auga. Ef ekki er hægt að skipta út lyfinu og nota annað í staðinn, má aðeins nota lyfið eftir læknisfræðilegt mat og þannig að lækningin fylgist náið með því hvort aukaverkanir af völdum barkstera komi fram.
- **lyf notuð til að meðhöndla sykursýki**:
 - metformín
- **getnaðarvarnarpillan**, notuð til að koma í veg fyrir þungun
- **lyf við rístruflunum**, notuð til að meðhöndla stinningarvandamál, svo sem:
 - sildenafil, tadalafil og vardenafil
- **hjartalyf**, svo sem:
 - dígoxín, dísópyramíd, flekaíníð, lídókaín, mexiletín, própafenón, metóprólól, tímólól, amlódipín, diltiazem, felódipín, nicardipín, nifedipín og verapamíl
- **lyf til að meðhöndla lungnaháþrýsting**:
 - bósentan
- **blóðþynnningarlyf**, notuð til að koma í veg fyrir og meðhöndla blóðsega, svo sem:
 - warfarín, edoxaban, apixaban og rivaroxaban
- **berkjuvíkkandi lyf**, notuð til að meðhöndla astma og aðra lungnakvilla:
 - salmeteról
- **lyf sem lækka kólesteról**, svo sem:
 - rosuvastatín, atorvastatín, pravastatín, flúvastatín og pitavastatín
- **lyf til að meðhöndla þvagsýrugigt**:
 - kolkisín
- **blóðflöguhemjandi lyf**, sem notuð eru til að draga úr hættu á blóðtöppum, svo sem:
 - klópídógrell
- **lyf eða bætiefni til inntöku sem innihalda steinefni (svo sem magnesíum, ál, kalsíum, járn, sink)**, svo sem:
 - bætiefni með steinefnum, vítamín (þ.m.t. fjölvítamín), sýrubindandi lyf og hægðalyf
 → Ef þú tekur lyf, bætiefni til inntöku, sýrubindandi lyf eða hægðalyf sem innihalda steinefni (svo sem magnesíum, ál, kalsíum, járn, sink), skaltu taka þau minnst 4 klst. fyrir eða 4 klst. á eftir Stribild.

→ **Látið lækningu vita ef þessi eða einhver önnur lyf eru notuð.** Ekki má hætta meðferð án þess að hafa samband við lækningu.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá lækningum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

- **Láttu lækningu vita tafarlaust ef þú verður þunguð, telur að þú sért þunguð eða ef þungun er fyrirhuguð.** Þungaðar konur skulu ekki taka Stribild. Magn lyfsins í blóðinu getur minnkað á meðgöngu, sem getur valdið því að það virki ekki rétt.
- **Nota skal örugga getnaðarvörn** meðan á töku Stribild stendur.
- **Ekki má hafa barn á brjósti meðan á meðferð með Stribild stendur.** Þetta er vegna þess að sum virku efnin í þessu lyfi skiljast út í brjóstamjólk kvenna.
- Ekki er mælt með brjóstgjöf hjá konum með HIV þar sem HIV-smit getur borist til barnsins með brjóstamjólkinni.
- Ef þú ert með barn á brjósti eða íhugar brjóstgjöf átt þú að **ræða það við lækningu eins fljótt og auðið er.**

Akstur og notkun véla

Stribild getur valdið sundli, þreytu og svefnleysi. Ef þú finnur fyrir einhverjum þessara einkenna á meðan þú tekur Stribild,aktu þá ekki og stjórnaðu hvorki tækjum né vélum.

Stribild inniheldur laktósa

Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

Stribild inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Stribild

Notið lyfið alltaf eins og lækningin hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Ráðlagður skammtur fyrir fullorðna og unglinga á aldrinum 12 til 18 ára sem vega a.m.k. 35 kg:

- **Ein tafla á dag til inntöku, með mat.** Tyggið ekki, myljið eða skiptið töflunni.

Takið ávallt þann skammt sem lækningin ráðleggur. Það er gert til þess að tryggja að lyfið hafi fulla verkun og til þess að draga úr líkum á þolmyndun gegn meðferðinni. Breytið ekki skammtinum nema samkvæmt fyrirráðum lækisins.

Ef þú tekur lyf, bætiefni til inntöku, sýrubindandi lyf eða hægðalyf sem innihalda steinefni (svo sem magnesíum, ál, kalsíum, járn, sink), skaltu taka þau minnst 4 klst. á undan eða minnst 4 klst. á eftir Stribild.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um af Stribild

Ef tekinn er í ógáti meiri en ráðlagður skammtur af Stribild er hugsanlegt að þú finnur fyrir aukaverkunum með lyfinu (sjá kafla 4 Hugsanlegar aukaverkanir).

Tafarlaust skal hafa samband við lækningin eða næstu bráðamóttöku til að fá ráðleggingar. Taktu lyfjaglassið með þér svo að þú getir auðveldlega lýst því sem þú hefur tekið.

Ef gleymist að taka Stribild

Mikilvægt er að gleyma engum skammti af Stribild.

Ef skammtur gleymist:

- **og þú tekur eftir því innan við 18 klst.** frá þeim tíma sem þú tekur Stribild vanalega inn, skaltu taka töfluna eins fljótt og mögulegt er. Taktu töfluna ávallt með mat. Taktu síðan næsta skammt eins og venjulega.
- **og þú tekur eftir því 18 klst. eða síðar** eftir þann tíma sem þú tekur Stribild vanalega inn skaltu ekki taka skammtinn sem sleppt var. Bíðið og takið næsta skammt með mat á venjulegum tíma.

Ef kastað er upp innan 1 klst. eftir að Stribild er tekið, skal taka aðra töflu með mat.

Ekki hætta að taka Stribild

Ekki hætta að taka Stribild nema ræða við lækinn. Það að hætta meðferð með Stribild getur haft alvarleg áhrif á svörun við síðari meðferð. Ef notkun Stribild er hætt af einhverjum ástæðum skaltu ræða við lækinn áður en þú byrjar aftur að taka Stribild töflur.

Ef birgðir þínar af Stribild eru farnar að minnka skaltu biðja lækinn eða lyfjafræðinginn um meira. Þetta er mjög mikilvægt þar sem veirufjöldinn kann að aukast ef hætt er að nota lyfið, jafnvel aðeins í stuttan tíma. Mögulegt er að erfiðara verði að meðhöndla sjúkdóminn í kjölfarið.

Ef þú ert með HIV-sýkingu og lifrabólgu B er sérstaklega mikilvægt að hætta ekki meðferðinni með Stribild án þess að ræða fyrst við lækinn. Þú getur að fara í blóðprufur í nokkra mánuði eftir að meðferð er hætt. Hjá sumum sjúklingum með langt genginn lifrarsjúkdóm eða skorpulifur er ekki mælt með að hætta meðferð þar sem slíkt getur leitt til versnunar lifrabólgu, sem getur reynst lífshættulegt.

→ **Segðu lækni þínu samstundis** frá öllum nýjum eða óvenjulegum einkennum að meðferð lokinni, einkum einkennum sem þú tengir við sýkinguna af lifrabólgu B (s.s. gulur litur á húð eða í augnhvítum, dökkt, „telitað“ þvag, ljóslitaðar hægðir, lysterleysi í nokkra daga eða lengur, ógleði eða uppköst eða verkur í kvið).

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Á meðan á HIV-meðferð stendur getur líkamsþyngd, gildi blóðfitu og glúkósa aukist. Þetta er að hluta tengt betri heilsu og lífsstíl og hvað varðar blóðfitu er það stundum tengt HIV-lyfjunum sjálfum. Læknirinn mun gera próf vegna breytinganna.

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Við meðhöndlun HIV-sýkingar er ekki alltaf ljóst hvort sumar óæskilegar aukaverkanir séu af völdum Stribild eða annarra lyfja sem tekin eru samtímis, eða af völdum HIV-sjúkdómsins sjálfs.

Hugsanlegar alvarlegar aukaverkanir: látið lækinn vita tafarlaust

- **Mjólkursýrublóðsýring** (of mikil mjólkursýra í blóðinu) er mjög sjaldgæf en hugsanlega lífshættuleg aukaverkun sumra HIV-lyfja. Mjólkursýrublóðsýring kemur oftast fyrir hjá konum, einkum ef þær eru í yfirþyngd og hjá einstaklingum sem eru með lifrarsjúkdóm. Eftirfarandi atriði kunna að vera merki um mjólkursýrublóðsýringu:

- djúp, hröð öndun
- þreyta eða svefnhöfði
- ógleði, uppköst
- magaverkur

→ **Ef þú telur að þú gætir verið með mjólkursýrublóðsýringu skaltu láta lækinn vita tafarlaust.**

- **Merki um bólgu eða sýkingu.** Hjá sumum sjúklingum með langt gengna HIV-sýkingu (alnæmi) og sögu um tækifærissýkingar (sýkingar sem koma fram hjá fólki með veiklað ónæmiskerfi) er hugsanlegt að einkennum um bólgu frá fyrri sýkingum komi fram fljótlega eftir að meðferð við HIV er hafin. Talið er að þessi einkennum séu vegna bættrar ónæmissvörunar líkamans sem gerir líkamanum kleift að berjast gegn sýkingum sem kunna að hafa verið til staðar án greinilegra einkenna. Auk tækifærissýkinga kann einnig að verða vart við sjálfsonæmisraskanir (sjúkdómsástand sem kemur fram þegar ónæmiskerfið ræðst á heilbrigðan líkamsvef) eftir að byrjað er að taka lyfið til meðferðar við HIV-sýkingu. Sjálfsonæmisraskanir kunna að koma fram mörgum mánuðum eftir að meðferð hefst. Ef vart verður við einkennum um sýkingu eða önnur einkennum á borð við slappleika í vöðvum, slappleika sem hefst í höndum og fótum og færast svo

upp að búknum, hjartsláttarónot, skjálfta eða ofvirkni, skal láta lækinn vita tafarlaust til þess að hægt sé að leita nauðsynlegrar meðferðar.

→ Ef vart verður við einkennum um bólgu eða sýkingu skaltu láta lækinn vita tafarlaust.

Mjög algengar aukaverkanir

(geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 sjúklingum sem meðhöndlaðir eru)

- niðurgangur
- uppköst
- ógleði
- slappleiki
- höfuðverkur, sundl
- útbrot

Niðurstöður úr prófum geta einnig leitt í ljós:

- minnkað fosfat í blóði
- aukið magn kreatínínasa í blóði sem kann að valda verkjum og slappleika í vöðvum

Algengar aukaverkanir

(geta komið fyrir hjá 1 til 10 af hverjum 100 sjúklingum sem meðhöndlaðir eru)

- minnkuð matarlyst
- svefnörðugleikar (*svefnleysi*), óeðlilegir draumar
- verkir, kviðverkir
- meltingarvandamál sem valda óþægindum eftir máltíðir (*meltingarónot*)
- tilfinning um uppþembu
- hægðatregða, vindgangur
- útbrot (þ.m.t. rauðir dýlar eða flekkir stundum með blóðrumyndun og þrota í húð), sem geta verið af ofnæmistoga, kláði, breytingar á húðlit, þ.m.t. dökkar litaskellur á húð
- önnur ofnæmisviðbrögð
- þreyta
- minnkuð beinþéttni

Niðurstöður úr prófum geta einnig leitt í ljós:

- lítinn fjöldi hvítra blóðfrumna (sem getur gert þig næmari fyrir sýkingum)
- aukinn sykur, fitusýrur (þríglýseríð), gallrauði í blóðinu
- vandamál í lifur og brisi
- aukið magn kreatíníns í blóðinu

Sjaldgæfar aukaverkanir

(geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 sjúklingum sem meðhöndlaðir eru)

- sjálfsvígshugmyndir og tilraun til sjálfsvígs (hjá sjúklingum sem þegar hafa þjáðst af þunglyndi eða geðrænum kvilla), þunglyndi
- bakverkur af völdum nýrnavandamála, þ.m.t. nýrnabilunar. Læknirinn tekur hugsanlega blóðprufur til þess að tryggja að starfsemi nýrnanna sé í lagi
- frumuskemmdir í nýrnapiplum
- þroti í andliti, á vörum, tungu eða hálsi
- kviðverkir vegna bólgu í brisi (*brísbólgu*)
- niðurbrot vöðva, verkir eða slappleiki í vöðvum

Niðurstöður úr prófum geta einnig leitt í ljós:

- blóðleysi (lítill fjöldi rauðra blóðfrumna)
- minnkað magn kalíums í blóði
- breytingar á þvagi

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir

(geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 sjúklingum sem meðhöndlaðir eru)

- mjólkursýrublóðsýring (sjá Hugsanlegar alvarlegar aukaverkanir: látið lækninn vita tafarlaust)
- gul húð eða augu, kláði, eða kviðverkir vegna bólgu í lifur (*lifrabólga*)
- fitulifur
- bólga í nýrum (*nýrnabólga*)
- mikil þvaglát og þorsti (*nýrnaþvaghlaup*)
- mýking beina (með beinverkjum og sem veldur stundum brotum)

Niðurbrot vöðva, beina (með beinverkjum og sem veldur stundum brotum), vöðvaverkir, slappleiki í vöðvum og minnkað kalíum og fosfat í blóði geta komið fyrir vegna frumuskemmda í nýrnaþíplum.

→ Látið lækninn vita ef aukaverkanir verða alvarlegar

Aðrar aukaverkanir sem geta komið fyrir

Tíðni eftirfarandi aukaverkana er ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

- **Beinkvillar.** Sumir sjúklingar sem taka samsett lyf gegn retróveirum eins og Stribild kunna að þróa með sér beinsjúkdóm sem kallast *beindrep* (dauði beinvefs vegna skorts á aðveitu blóðs til beinsins). Taka þessarar tegundar lyfja um langt skeið, taka barkstera, áfengisdrykkja, mjög veiklað ónæmiskerfi og yfirþyngd eru hugsanlega nokkrir af mörgum áhættuþáttum hvað varðar þróun þessa sjúkdóms. Merki um beindrep eru:
 - stífleiki
 - óþægindi og verkir í liðum (einkum í mjöðm, hné og öxl)
 - erfiðleikar við hreyfingu

Aðrar aukaverkanir hjá börnum

- Algengt er að börn sem fá emtrícítabín fái litabreytingar á húð, m.a.
 - dökka bletti á húð
- Algengt er að fram komi fækkun á rauðum blóðkornum hjá börnum (blóðleysi)
 - það getur valdið því að barnið finnur fyrir þreytu eða mæði

→ Gerið lækninum viðvart ef vart verður við einhver þessara einkenna.

→ Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Stribild

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á lyfjaglasinu og öskjunni á eftir {EXP}. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka. Geymið lyfjaglassið vel lokað.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Stribild inniheldur

Virku innihaldsefnin eru elvitegravír, kóbísistat, emtrícítabín og tenófóvír tvísóproxíl. Hver filmuhúðuð Stribild tafla inniheldur 150 mg af elvitegravíri, 150 mg af kóbísistati, 200 mg af emtrícítabíni og 245 mg af tenófóvír tvísóproxíli (sem jafngildir 300 mg af tenófóvír tvísóproxíl fúmarati eða 136 mg af tenófóvíri).

Önnur innihaldsefni eru

Töflukjarni:

Kroskarmellósi natríum (E468), hýdroxýprópýl sellúlósi (E463), laktósa einhýdrat, magnesíum stearat (E572), örkrístallaður sellúlósi (E460), sílikon tvíoxíð (E551), natríum lárýlsúlfat.

Filmuhúð:

Indígótín (E132), makrógól 3350 (E1521), pólývínýl alkóhól (vatnsrofið að hluta til) (E1203), talkúm (E553b), útantvíoxíð (E171), gult járnnoxíð (E172).

Lýsing á útliti Stribild og pakkingastærðir

Filmuhúðaðar Stribild töflur eru grænar, hylkisлага töflur, þrykkar með „GSI“ á annarri hliðinni og tölunni „1“ í ferningi á hinni. Stribild er afgreitt í lyfjaglösum með 30 töflum (með rakadrægu kísilgeli sem geyma skal í lyfjaglasinu til að vernda töflurnar). Rakadræga kísilgelið er í sérstökum posa eða hylki og forðast skal að gleypa það.

Eftirtaldar pakkingastærðir eru fáanlegar: Ytri öskjur sem innihalda 1 lyfjaglas með 30 filmuhúðuðum töflum og 90 (3 lyfjaglös með 30) filmuhúðaðar töflur. Ekki er víst að allar pakkingastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írland

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður <{MM/ÁÁÁÁ}> <{mánuður ÁÁÁÁ}>.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI IV

VÍSINDALEGAR NIÐURSTÖÐUR OG ÁSTÆÐUR FYRIR BREYTINGU Á SKILMÁLUM MARKAÐSLEYFANNA

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir kobísistat / elvitegravír / emtrícítabín / tenófóvír tvísóproxíl eru vísindalegar niðurstöður PRAC svohljóðandi:

Í ljósi fyrirbyggjandi upplýsinga um minnkaða beinþéttni úr klínískum rannsóknum, birtum vísindagreinum, aukaverkanatilkynningum og með tilliti til sennilegs verkunarháttar, telur PRAC að orsakatengsl á milli kobísistats / elvitegravírs / emtrícítabíns / tenófóvír tvísóproxíls og minnkaðrar beinþéttni sé að minnsta kosti hugsanlegur möguleiki. PRAC telur einnig að skerpa skuli enn frekar á núverandi viðvörun/varúðarráðstöfun vegna áhrifa á bein. Það er niðurstaða PRAC að breyta skuli lyfjaupplýsingum lyfja sem innihalda kobísistat / elvitegravír / emtrícítabín / tenófóvír tvísóproxíl til samræmis við það.

Eftir að hafa farið yfir PRAC-tilmælin, samþykkir CHMP heildarniðurstöður PRAC og forsendur fyrir tilmælunum.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir kobísistat / elvitegravír / emtrícítabín / tenófóvír tvísóproxíl telur CHMP að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu/lyfjunum, sem innihalda kobísistat / elvitegravír / emtrícítabín / tenófóvír tvísóproxíl sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CHMP mælir með því að skilmálum markaðsleyfanna (eins eða fleiri) skuli breytt.