

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Stribild 150 mg/150 mg/200 mg/245 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 150 mg elvitegravir, 150 mg kobicistat, 200 mg emtricitabin og 245 mg tenofovirdisoproksil (tilsvarende 300 mg tenofovirdisoproksilfumarat eller 136 mg tenofovir).

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver tablett inneholder 10,4 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Filmdrasjert tablett (tablett).

Grønn, kapselformet, filmdrasjert tablett, med målene 20 mm x 10 mm, som på den ene siden er stemplet med merket "GSI" og på den andre siden har tallet "1" i en firkant.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Stribild er indisert for behandling av infeksjon med humant immunsviktvirus-1 (hiv-1) hos voksne som er 18 år eller eldre og antiretroviralbehandlingsnaive eller infiserte med hiv-1 uten kjente mutasjoner assosiert med resistens mot noen av de tre antiretrovirale midlene i Stribild (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

Stribild er også indisert for behandling av infeksjon med hiv-1 hos ungdom i alderen 12 til < 18 år som veier ≥ 35 kg, som er infiserte med hiv-1 uten kjente mutasjoner assosiert med resistens mot noen av de tre antiretrovirale midlene i Stribild og som har opplevd toksisitet som utelukker bruk av andre regimer som ikke inneholder tenofovirdisoproksil (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen bør iverksettes av lege med erfaring fra behandling av hiv-infeksjon.

Dosering

Voksne og ungdom som er 12 år eller eldre og veier minst 35 kg: En tablett én gang per dag sammen med mat.

Dersom pasienten glemmer en dose med Stribild og det er mindre enn 18 timer etter tidspunktet den normalt tas, skal pasienten ta Stribild med mat så snart som mulig og fortsette med den normale doseringsplanen. Dersom en pasient glemmer en dose med Stribild og det har gått mer enn 18 timer og det snart er tid for den neste dosen, skal pasienten ikke ta den glemte dosen og bare fortsette med den vanlige doseringsplanen.

Dersom pasienten kaster opp innen 1 time etter at Stribild er tatt, skal en ny tablett tas.

Spesielle populasjoner

Eldre

Ingen data er tilgjengelig for å kunne gi en doseanbefaling for pasienter eldre enn 65 år (pkt. 4.4 og 5.1). Stribild skal administreres med forsiktighet til eldre pasienter (se pkt. 4.4).

Voksne med nedsatt nyrefunksjon

Behandling med Stribild skal ikke startes hos pasienter med en kreatininclearance på under 70 ml/min (se pkt. 4.4 og 5.2). Se pkt. 4.4 vedrørende igangsetting med Stribild hos pasienter med kreatininclearance på under 90 ml/min.

Stribild skal seponeres dersom kreatininclearance synker til under 50 ml/min i løpet av behandlingen med Stribild, fordi justering av doseringsintervallet kreves for emtricitabin og tenofovirdisoproksil, og dette kan ikke oppnås med kombinasjonstabletten med fast dose (se pkt. 4.4 og 5.2). Se pkt. 4.4 vedrørende pasienter med kreatininclearance som faller under 70 ml/min mens de behandles med Stribild.

Pediatrike pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Bruk av Stribild anbefales ikke hos pediatrike pasienter under 18 år med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

Det er ikke nødvendig med en dosejustering av Stribild hos pasienter med lett (Child-Pugh Class A) eller moderat (Child-Pugh Class B) nedsatt leverfunksjon. Stribild har ikke vært studert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh Class C). Derfor er Stribild ikke anbefalt til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2).

Dersom Stribild-behandlingen seponeres hos pasienter som samtidig er infisert med hiv og hepatitt B-virus (HBV), må disse pasientene overvåkes nøye vedrørende tegn på forverring av hepatitt (se pkt. 4.4).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Stribild hos barn som er under 12 år eller som veier < 35 kg har ikke blitt fastslått (se pkt. 5.2).

Administrasjonsmåte

Stribild skal tas oralt én gang per dag, samtidig med mat (se pkt. 5.2). Den filmdrasjerte tabletten skal ikke tygges eller knuses.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Pasienter som tidligere har seponert behandling med tenofovirdisoproksil på grunn av renal toksisitet, med eller uten reversering av effekt etter seponering.

Samtidig administrasjon er kontraindisert med legemidler som er svært avhengige av CYP3A for clearance og hvor forhøyde plasmakonsentrasjoner er forbundet med alvorlige og/eller livstruende bivirkninger. Derfor må aldri Stribild administreres sammen med legemidler som inkluderer, men ikke er begrenset til følgende (se pkt. 4.5):

- alfa-1-adrenoreseptorantagonister: alfuzosin
- antiarytmika: amiodaron, kinidin
- ergotderivater: dihydroergotamin, ergometrin, ergotamin
- motilitetsregulerende midler: cisaprid
- HMG-CoA-reduktasehemmere: lovastatin, simvastatin

- nevroleptika/antipsykotika: pimozid, lurasidon
- PDE 5-hemmere: sildenafil for behandling av pulmonal arteriell hypertensjon
- sedativa/hypnotika: oralt administrert midazolam, triazolam

Samtidig administrering er kontraindisert med legemidler som er sterke indukere av CYP3A på grunn av potensiale for tap av virologisk respons og mulig resistens mot Stribild. Derfor må aldri Stribild administreres sammen med legemidler som inkluderer, men ikke er begrenset til følgende (se pkt. 4.5):

- antikonvulsiva: karbamazepin, fenobarbital, fenytoin
- antimykobakterielle midler: rifampicin
- naturlegemidler: johannesurt (*Hypericum perforatum*)

Samtidig administrering med dabigatraneteksilat, et substrat av P-glykoprotein (P-gp), er kontraindisert (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Nyre- og benefekter hos voksne

Nyreeffekter

Emtricitabin og tenofovir utskilles hovedsakelig via nyrene ved en kombinasjon av glomerulær filtrasjon og aktiv tubulær sekresjon. Nyresvikt, nedsatt nyrefunksjon, forhøyet kreatinin, hypofosfatemi og proksimal tubulopati (inkludert Fanconis syndrom) har vært rapportert etter bruk av tenofovirdisoproksil (se pkt. 4.8).

Det foreligger for øyeblikket ikke tilstrekkelige data til å avgjøre om samtidig administrasjon av tenofovirdisoproksil og kobicistat er forbundet med en større risiko for nyrerelaterte bivirkninger sammenlignet med regimer som omfatter tenofovirdisoproksil uten kobicistat.

Pasienter som tidligere har seponert behandling med tenofovirdisoproksil på grunn av renal toksisitet, med eller uten reversering av effekt etter seponering, skal ikke behandles med Stribild (se pkt. 4.3).

Overvåkning av nyrene

Før behandling med Stribild igangsettes

Kreatininclearance bør beregnes og konsentrasjon av glukose og protein i urinen bør beregnes hos alle pasienter. Behandling med Stribild bør ikke igangsettes hos pasienter med en kreatininclearance på < 70 ml/min. Det anbefales at Stribild ikke igangsettes hos pasienter med kreatininclearance < 90 ml/min med mindre det anses at Stribild er foretrukket som behandling for den individuelle pasienten, etter at tilgjengelige behandlingsalternativer er evaluert.

Under behandling med Stribild

Kreatininclearance, serumfosfat, glukose og protein i urinen bør kontrolleres hver fjerde uke i det første året, og deretter hver tredje måned under behandlingen med Stribild. Hos pasienter med risiko for nedsatt nyrefunksjon er det nødvendig å kontrollere nyrefunksjonen oftere.

Kobicistat hemmer tubulær sekresjon av kreatinin og kan føre til moderat økning i serumkreatinin og moderat senkning i kreatininclearance (se pkt. 4.8). Pasienter som får en økning i serumkreatinin på mer enn 26,5 µmol/l (0,3 mg/dl) fra baseline, må overvåkes nøye for nyresikkerhet.

Se også Samtidig administrasjon av andre legemidler nedenfor.

Håndtering av nyrene

Hvis serumfosfatnivået er < 0,48 mmol/l (1,5 mg/dl) eller kreatininclearance synker til < 70 ml/min, bør det foretas en ny kontroll av nyrefunksjonen innen en uke, herunder målinger av glukose- og kaliumkonsentrasjonen i blodet og konsentrasjonen av glukose i urinen (se pkt. 4.8). Det anbefales at Stribild seponeres hos pasienter med kreatininclearance som faller til < 70 ml/min under behandling, med mindre potensielle fordeler for den individuelle pasienten ved denne kombinasjonen av

antiretrovirale midler veier opp for mulig risiko ved å fortsette behandlingen. Avbryting av behandling med Stribild bør også vurderes i tilfeller med progressiv nedsettelse av nyrefunksjonen dersom ingen annen årsak kan identifiseres.

Behandling med Stribild bør seponeres hos pasienter med bekreftet kreatininclearance som faller til < 50 ml/min (ettersom nødvendige endringer i doseringsintervallet ikke er mulig ved bruk av denne kombinasjonstabletten med fast dose) eller med nedsatt serumfosfat til < 0,32 mmol/l (1,0 mg/dl) (se pkt. 4.2 og 5.2).

Benefeffekter

Benmisdannelser som osteomalasi, som kan manifestere seg som vedvarende eller forverrede bensmerter og i sjeldne tilfeller bidra til benbrudd, kan være forbundet med tenofovirdisoproksil-indusert proksimal renal tubulopati (se pkt. 4.8).

I fase 3-studien GS-US-236-0103 ble BMD vurdert i en ikke-randomisert undergruppe på 120 pasienter (Stribild-gruppe n = 54; gruppen med ritonavirforsterket atazanavir (ATV/r) pluss emtricitabin (FTC)/tenofovirdisoproksil n = 66). Gjennomsnittlig prosentvis reduksjon i BMD fra baseline til uke 144 i Stribild-gruppen var sammenlignbar med ATV/r+FTC/tenofovirdisoproksil-gruppen i korsryggen (henholdsvis -1,43 % vs. -3,68 %) og i hoften (henholdsvis -2,83 % vs. -3,77 %). I fase 3-studiene GS-US-236-0102 og GS-US-236-0103 forekom det benbrudd hos 27 pasienter (3,9 %) i Stribild-gruppen, 8 pasienter (2,3 %) i EFV/FTC/tenofovirdisoproksil-gruppen, og 19 pasienter (5,4 %) i ATV/r+FTC/tenofovirdisoproksil-gruppen.

Redusert benmineraltetthet (BMD) er observert med tenofovirdisoproksil i randomiserte kontrollerte kliniske studier som varte i opptil 144 uker hos hiv- eller HBV-infiserte pasienter. Disse reduksjonene i BMD ble generelt bedre etter seponering av behandlingen.

I andre studier (prospektive studier og tverrsnittstudier) ble de mest uttalte reduksjonene i BMD sett hos pasienter som ble behandlet med tenofovirdisoproksil som del av et regime som inneholdt en boostret proteasehemmer. I lys av benmisdannelsene forbundet med tenofovirdisoproksil og begrensningene i langsiktige data vedrørende hvilken påvirkning tenofovirdisoproksil har på benhelsen og risiko for frakturer, bør alternative behandlingsregimer vurderes for pasienter med osteoporose eller med en historikk med benfrakturer.

Hvis benmisdannelser mistenkes eller oppdages, bør en egnet undersøkelse gjennomføres.

Nyre- og benefeffekter i den pediatriiske populasjonen

Det er usikkerhet forbundet med de langsiktige effektene av tenofovirdisoproksil på ben- og nyretoksisitet. I tillegg kan ikke reversibilitet av nyretoksisitet fastslås med sikkerhet. Det anbefales derfor en tverrfaglig tilnærming for å veie fordeler mot risiko ved behandling fra tilfelle til tilfelle, velge egnet overvåking under behandling (inkludert beslutning om seponering) og vurdere behovet for supplering.

Nyreeffekter

Nyreбивirkninger forenlige med proksimal renal tubulopati har blitt rapportert hos hiv-1-infiserte pediatriiske pasienter i alderen 2 til < 12 år i en klinisk studie med tenofovirdisoproksil (GS-US-104-0352) (se pkt. 4.8 og 5.1).

Nyreovervåking

Nyrefunksjonen (kreatininclearance og uringlukose og urinprotein) bør evalueres før behandlingsstart, og kreatininclearance, serumfosfat, uringlukose og urinprotein bør overvåkes under behandling som hos hiv-1-infiserte voksne (se ovenfor).

Nyrehåndtering

Dersom serumfosfatnivået beskreftes å være < 0,96 mmol/l (3,0 mg/dl) hos en pediatrik pasient som får Stribild, bør det foretas en ny kontroll av nyrefunksjonen innen en uke, inkludert måling av konsentrasjoner av blodglukose, blodkalium og uringlukose (se pkt. 4.8, proksimal tubulopati). Dersom nyremisdannelser mistenkes eller avdekkes, bør en nefrolog konsulteres for å vurdere seponering av behandlingen. Seponering av behandling med Stribild bør også vurderes ved progressiv reduksjon i nyrefunksjon når det ikke er avdekket andre årsaker. Som hos voksne, bør også ungdom som har en bekreftet økning av serumkreatinin på mer enn 26,5 µmol/l (0,3 mg/dl) fra baseline overvåkes nøye med hensyn til nyresikkerhet (se ovenfor).

Samtidig administrasjon og risiko for nyretoksisitet

De samme anbefalingene gjelder som for voksne (se Samtidig administrasjon av andre legemidler nedenfor).

Nedsatt nyrefunksjon

Bruk av Stribild anbefales ikke hos pediatriske pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2). Stribild bør ikke igangsettes hos pediatriske pasienter med nedsatt nyrefunksjon og bør seponeres hos pediatriske pasienter som utvikler nedsatt nyrefunksjon under behandling med Stribild.

Benefakter

Tenofovirdisoproksil kan forårsake en reduksjon i BMD. Effektene av tenofovirdisoproksilassosierte endringer i BMD på langsiktig helse og fremtidig frakturrisiko er usikre (se pkt. 5.1).

I en klinisk studie med hiv-1-infiserte, behandlingsnaive pasienter i alder 12 til <18 år (N = 50) ble det observert små reduksjoner i gjennomsnittlig BMD Z-score etter behandling med Stribild (se pkt. 4.8).

Dersom benmisdannelser avdekkes eller mistenkes hos pediatriske pasienter, bør en endokrinolog og/eller nefrolog konsulteres.

Pasienter som samtidig er infisert med hiv og hepatitt B- eller C-virus

Pasienter med kronisk hepatitt B- eller hepatitt C-infeksjon som samtidig behandles med antiretrovirale legemidler, har økt risiko for å oppleve alvorlige og potensielt dødelige, hepatiske bivirkninger.

Legene må følge gjeldende retningslinjer for behandling av hiv for optimal håndtering av hiv-infeksjon hos pasienter som samtidig er infisert med hepatitt B-virus (HBV).

Ved samtidig antiviralterapi for hepatitt B eller C, se også relevant preparatomtale for disse legemidlene. Stribild må ikke administreres samtidig med andre legemidler som inneholder tenofovirdisoproksil, lamivudin eller adefovirdipivoksil for behandling av hepatitt B-virusinfeksjon.

Seponering av behandling med Stribild hos pasienter som er infisert med både hiv og HBV kan være assosiert med alvorlig akutt forverring av hepatitt. Pasienter som er infisert med både hiv og HBV og som slutter å bruke Stribild, må overvåkes nøye med både klinisk oppfølging og laboratorieoppfølging i minst flere måneder etter at behandlingen med Stribild er avsluttet. Dersom dette er relevant, kan det være berettiget å innlede behandling av hepatitt B. Hos pasienter med fremskredet leversykdom eller cirrhose anbefales det ikke å seponere behandlingen, ettersom forverring av hepatitt etter seponert behandling kan føre til hepatisk dekompensasjon.

Leversykdommer

Sikkerheten og effekten til Stribild er ikke påvist hos pasienter med signifikante underliggende leversykdommer. Farmakokinetikken til emtricitabin er ikke studert hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Farmakokinetikken til elvitegravir, kobicistat og tenofovir er studert hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon. Stribild er ikke studert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh Class C). Det er ikke nødvendig med dosejustering av Stribild hos

pasienter med lett (Child-Pugh Class A) eller moderat (Child-Pugh Class B) nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2 og 5.2).

Pasienter som tidligere har hatt leverdysfunksjon, inkl. kronisk aktiv hepatitt, har økt risiko for leverfunksjonsforstyrrelser under antiretroviral kombinasjonsterapi (CART) og bør overvåkes i samsvar med vanlig praksis. Hvis det viser seg at leversykdommen forverres hos slike pasienter, må man vurdere å avbryte eller avslutte behandlingen.

Vekt og metabolske parametre

Vektøkning og en økning i lipid- og glukosenivåene i blodet kan forekomme under antiretroviral behandling. Slike endringer kan være forbundet med både kontroll av sykdommen og livsstil. For lipider er det i noen tilfeller bevis for at det er en effekt av behandlingen, mens for vektøkning er det ingen sterke bevis som relaterer dette til noen spesiell behandling. For monitorering av lipidnivåer og glukose i blodet, vises det til etablerte retningslinjer for hiv-behandling. Lipidforstyrrelser skal behandles slik det anses klinisk hensiktsmessig.

Mitokondriell dysfunksjon etter eksponering *in utero*

Nukleos(t)idanaloger kan påvirke mitokondriefunksjonen i varierende grad, noe som er mest tydelig med stavudin, didanosin og zidovudin. Det er rapportert mitokondriell dysfunksjon hos hiv-negative spedbarn eksponert *in utero* og/eller postnatalt for nukleosidanaloger. Disse behandles hovedsakelig med regimer som inneholder zidovudin. De viktigste bivirkningene som er rapportert, er hematologiske forstyrrelser (anemi, nøytropeni) og metabolske forstyrrelser (hyperlaktatemi, hyperlipasemi). Disse bivirkningene har ofte vært forbigående. I sjeldne tilfeller har senere forekommende nevrologiske forstyrrelser blitt rapportert (hypertoni, kramper, unormal atferd). Om slike nevrologiske forstyrrelser er forbigående eller permanente er for tiden ukjent. Disse funnene skal vurderes for alle barn eksponert for nukleos(t)idanaloger *in utero*, som presenterer alvorlige kliniske funn med ukjent etiologi, spesielt nevrologiske funn. Disse funnene påvirker ikke gjeldende nasjonale retningslinjer for bruk av antiretroviral behandling av gravide kvinner for å forhindre vertikal overføring av hiv.

Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-infiserte pasienter med alvorlig immunsvikt ved oppstart av CART, kan en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske patogener oppstå og medføre alvorlige kliniske tilstander, eller forverrelse av symptomer. Slike reaksjoner har særlig vært sett i løpet av de første ukene eller månedene etter oppstart av CART. Relevante eksempler omfatter cytomegalovirus-retinit, generaliserte og/eller fokale mykobakterieinfeksjoner og *Pneumocystis jirovecii*-pneumonier. Ethvert symptom på inflammasjon bør utredes og om nødvendig bør behandling startes.

Autoimmune forstyrrelser (som Graves sykdom og autoimmun hepatitt) er også rapportert å forekomme ved immunreakivering. Rapportert tid til inntreden er imidlertid varierende og disse bivirkningene kan forekomme mange måneder etter at behandlingen er igangsatt.

Opportunistiske infeksjoner

Pasienter som får Stribild eller annen antiretroviral terapi, kan fortsette å utvikle opportunistiske infeksjoner og andre komplikasjoner forbundet med hiv-infeksjon, og bør derfor holdes under nøye klinisk observasjon av lege som har erfaring fra behandling av pasienter med hiv-relaterte lidelser.

Osteonekrose

Det anses å være flere etiologiske faktorer (inkludert kortikosteroidbruk, alkoholbruk, alvorlig immunsuppresjon, høyere kroppsmasseindeks (BMI)), men osteonekrose er rapportert i særlig grad hos pasienter med fremskreden hiv-sykdom og/eller langtidseksponering overfor CART. Pasienter bør rådes til å kontakte lege hvis de opplever leddverk og smerte, leddstivhet eller bevegelingsproblemer.

Samtidig administrasjon av andre legemidler

Stribild er indisert som et komplett behandlingsregime ved hiv-1-infeksjon og må ikke brukes i kombinasjon med andre antiretrovirale midler (se pkt. 4.5).

Stribild må ikke administreres samtidig med andre legemidler som inneholder tenofovirdisoproksil, lamivudin eller adefovirdipivoksil for behandling av hepatitt B-virusinfeksjon eller med andre legemidler som inneholder tenofoviralafenamid.

Samtidig bruk av nyretoksiske legemidler

Bruk av Stribild bør unngås sammen med eller etter nylig bruk av nyretoksiske legemidler, f.eks. aminoglykosider, amfotericin B, foscarnet, ganciklovir, pentamidin, vankomycin, cidofovir eller interleukin-2 (også kalt aldesleukin) (se pkt. 4.5). Hvis det ikke er mulig å unngå samtidig bruk av Stribild og nyretoksiske midler, må nyrefunksjonen overvåkes ukentlig.

Tilfeller av akutt nyresvikt etter start av en høy dose eller flere ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs) har blitt rapportert hos pasienter behandlet med tenofovirdisoproksil og med risikofaktorer for nyredysfunksjon. Dersom Stribild administreres samtidig med et NSAID, bør nyrefunksjonen overvåkes tilstrekkelig.

Krav til bruk av prevensjon

Kvinnelige pasienter som kan bli gravide bør bruke enten et hormonelt prevensjonsmiddel som inneholder minst 30 µg etinyløstradiol og som inneholder drospirenon eller norgestimat som progestogen eller de bør bruke en alternativ pålitelig prevensjonsmåte (se pkt. 4.5 og 4.6). Bruk av Stribild med oralt prevensjonsmiddel som inneholder andre progestogener bør unngås (se pkt. 4.5). Plasmakonsentrasjonen av drospirenon forventes å øke etter samtidig administrering med Stribild, og klinisk overvåking anbefales på grunn av potensialet for hyperkalemi (se pkt. 4.5).

Bruk med visse antivirale midler mot hepatitt C

Det er vist at samtidig administrering av tenofovirdisoproksil og ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir øker plasmakonsentrasjonene av tenofovir, særlig hvis de brukes sammen med et hiv-regime som inneholder tenofovirdisoproksil og en farmakokinetisk forsterker (ritonavir eller kobicistat). Sikkerheten av tenofovirdisoproksil sammen med ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir og en farmakokinetisk forsterker er ikke fastslått. Potensielle risikoer og fordeler forbundet med samtidig administrering av ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir og Stribild bør vurderes, særlig hos pasienter med risiko for renal dysfunksjon. Pasienter som får Stribild samtidig med ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir, bør overvåkes for bivirkninger relatert til tenofovirdisoproksil.

Eldre

Begrensede data er tilgjengelige om bruk av Stribild hos pasienter over 65 år. Eldre pasienter har større sannsynlighet for å ha nedsatt nyrefunksjon, og det bør derfor utvises forsiktighet ved behandling av eldre pasienter med Stribild.

Graviditet

Behandling med kobicistat og elvitegravir under andre og tredje trimester av graviditet har vist seg å redusere elvitegravireksponering (se pkt. 5.2). Kobicistatnivåene reduseres og vil muligens ikke gi tilstrekkelig forsterkning. Den betydelige reduksjonen i elvitegravireksponering kan medføre virologisk svikt og økt risiko for mor-til-barn-overføring av hiv-infeksjon. Derfor bør ikke behandling med Stribild initieres under graviditet, og kvinner som blir gravide under behandling med Stribild bør settes på et alternativt regime (se pkt. 4.6).

Hjelpestoffer

Stribild inneholder laktosemonohydrat. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Siden Stribild inneholder elvitegravir, kobicistat, emtricitabin og tenofovirdisoproksil, kan enhver interaksjon som er identifisert for disse virkestoffene individuelt forekomme med Stribild. Stribild er indisert som et komplett behandlingsregime ved hiv-1-infeksjon og må ikke brukes i kombinasjon med andre antiretrovirale midler. Informasjon om legemiddelinteraksjoner med andre antiretrovirale midler (inkludert proteasehemmere og ikke-nukleoside revers transkriptasehemmere) gis derfor ikke (se pkt. 4.4). Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

Kobicistat er en kraftig mekanismebasert CYP3A-hemmer og et CYP3A-substrat. Kobicistat er også en svak CYP2D6-hemmer og metaboliseres, i mindre grad, av CYP2D6. Kobicistat hemmer transporten av bl.a. P-gp, BCRP, OATP1B1 og OATP1B3.

Samtidig administrasjon av Stribild og legemidler som primært metaboliseres av CYP3A eller CYP2D6, eller som er substrater av P-gp, BCRP, OATP1B1 eller OATP1B3, kan føre til økt plasmakonsentrasjon av disse legemidlene, som igjen kan forlenge den terapeutiske effekten og bivirkninger av disse (se Samtidig bruk er kontraindisert og pkt. 4.3). Samtidig administrasjon av Stribild og legemidler som har aktiv(e) metabolitt(er) som dannes via CYP3A, kan føre til redusert plasmakonsentrasjon av disse aktive metabolittene.

Samtidig administrering av Stribild og legemidler som hemmer CYP3A, kan senke clearance av kobicistat, noe som resulterer i økt plasmakonsentrasjon av kobicistat.

Elvitegravir er en svak induser og kan ha potensiale for å indusere CYP2C9 og/eller induserbare UGT-enzymmer, slik at det kan redusere plasmakonsentrasjonen av substratene til disse enzymene. Elvitegravir metaboliseres av CYP3A og, i mindre grad, av UGT1A1. Legemidler som induserer CYP3A-aktivitet er forventet å øke clearance av elvitegravir, noe som fører til en redusert plasmakonsentrasjon av elvitegravir, som kan føre til tap av terapeutisk effekt av Stribild og resistensutvikling (se Samtidig bruk er kontraindisert og pkt. 4.3).

Samtidig bruk er kontraindisert

Samtidig bruk av Stribild og enkelte legemidler som hovedsakelig metaboliseres av CYP3A kan føre til økt plasmakonsentrasjon av disse legemidlene, som er forbundet med potensielle alvorlige og/eller livstruende reaksjoner som perifer vasospasme eller iskemi (f.eks. dihydroergotamin, ergotamin, ergometrin), eller myopati, inkludert rabdomyolyse (f.eks. simvastatin, lovastatin), eller forlenget eller økt sedasjon eller respirasjonshemming (f.eks. oralt administrert midazolam eller triazolam). Samtidig bruk av Stribild og andre legemidler som primært metaboliseres av CYP3A, som amiodaron, kinidin, cisaprid, pimozid, lurasidon, alfuzosin og sildenafil mot pulmonal arteriell hypertensjon, er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Samtidig administrering av Stribild og enkelte andre legemidler som induserer CYP3A, som johannesurt (*Hypericum perforatum*), rifampicin, karbamazepin, fenobarbital og fenytoin, kan føre til betydelig redusert plasmakonsentrasjon av kobicistat og elvitegravir, som kan føre til tap av terapeutisk effekt og resistensutvikling (se pkt. 4.3).

Samtidig bruk er ikke anbefalt

Legemidler som elimineres via nyrene

Ettersom emtricitabin og tenofovir primært elimineres i nyrene, kan samtidig administrasjon av Stribild og legemidler som reduserer nyrefunksjonen eller konkurrerer om aktiv tubulær sekresjon (for eksempel cidofovir), øke serumkonsentrasjonen av emtricitabin, tenofovir og/eller legemidlene som administreres samtidig.

Bruk av Stribild bør unngås sammen med eller etter nylig bruk av nyretoksiske legemidler. Noen eksempler kan være, men er ikke begrenset til, aminoglykosider, amfotericin B, foscarnet, ganciklovir, pentamidin, vankomycin, cidofovir eller interleukin-2 (også kalt aldesleukin).

Andre interaksjoner

Interaksjoner mellom komponentene i Stribild og legemidler som potensielt administreres samtidig er inkludert i tabell 1 nedenfor (økning er vist ved "↑", reduksjon ved "↓", ingen endring ved "↔"). Interaksjonene som er beskrevet er basert på studier som er utført med komponentene i Stribild som enkeltmidler og/eller i kombinasjon, eller de er potensielle interaksjoner som kan forekomme med Stribild.

Tabell 1: Interaksjoner mellom enkeltkomponentene i Stribild og andre legemidler

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Effekter på nivået av legemidler Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Anbefaling ved samtidig administrering med Stribild
ANTI-INFEKTIVA		
Antifungale midler		
Ketokonazol (200 mg to ganger daglig)/Elvitegravir (150 mg én gang daglig) ²	Elvitegravir: AUC: ↑ 48 % C _{min} : ↑ 67 % C _{max} : ↔ Konsentrasjonen av ketokonazol og/eller kobicistat kan øke ved samtidig administrering av Stribild.	Ved administrering av Stribild skal den maksimale døgndosen av ketokonazol ikke overstige 200 mg per dag. Det må utvises forsiktighet og klinisk overvåking anbefales ved samtidig administrering.
Itrakonazol ³ Vorikonazol ³ Posakonazol ³ Flukonazol	Interaksjonen er ikke undersøkt med noen av komponentene i Stribild. Konsentrasjonen av itraconazol, flukonazol og posakonazol kan øke ved samtidig administrering av kobicistat. Konsentrasjonen av vorikonazol kan øke eller avta ved samtidig administrering av Stribild.	Det må utføres klinisk overvåking ved samtidig administrering med Stribild. Ved administrering av Stribild skal den maksimale døgndosen av itraconazol ikke overstige 200 mg per dag. Det anbefales å foreta en vurdering av forholdet mellom fordeler og risiko for å berettige bruken av vorikonazol sammen med Stribild.

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Effekter på nivået av legemidler Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Anbefaling ved samtidig administrering med Stribild
Antimykobakterielle midler		
Rifabutin (150 mg annenhver dag)/Elvitegravir (150 mg én gang daglig)/Kobicistat (150 mg én gang daglig)	Samtidig administrering av rifabutin, en kraftig CYP3A-induser, kan føre til betydelig redusert plasmakonsentrasjon av kobicistat og elvitegravir, som kan føre til tap av terapeutisk effekt og resistensutvikling. Rifabutin: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ 25-O-desacetyl-rifabutin: AUC: ↑ 525 % C_{min}: ↑ 394 % C_{max}: ↑ 384 % Elvitegravir: AUC: ↓ 21 % C_{min}: ↓ 67 % C_{max}: ↔	Samtidig administrering av Stribild og rifabutin anbefales ikke. Hvis kombinasjonen er nødvendig, er den anbefalte dosen av rifabutin 150 mg 3 ganger per uke på faste dager (for eksempel mandag-onsdag-fredag). Det er nødvendig med økt overvåking av rifabutinassosierte bivirkninger, inkludert nøytropeni og uveitt, på grunn av en forventet økning i desacetyl-rifabutin-eksponeringen. Ytterligere reduksjon av rifabutindosen er ikke undersøkt. Man skal huske på at en dose på 150 mg to ganger per uke ikke nødvendigvis gir optimal eksponering for rifabutin, noe som fører til en risiko for rifamycinresistens og mislykket behandling.
Hepatitt C-virus (HCV) antivirale midler		
Ledipasvir/sofosbuvir	Interaksjon er ikke undersøkt med Stribild. Samtidig administrering med Stribild kan føre til økt eksponering av tenofovir.	Økte plasmakonsentrasjoner av tenofovir som følge av samtidig administrering av Stribild og ledipasvir/sofosbuvir kan øke bivirkningene relatert til tenofovirdisoprosil, inkludert nyresykdommer. Sikkerheten av tenofovirdisoprosil sammen med ledipasvir/sofosbuvir og en farmakokinetisk forsterker (f.eks. kobicistat) er ikke fastslått. Kombinasjonen bør brukes med hyppig overvåking av nyrene dersom andre alternativer ikke er tilgjengelige (se pkt. 4.4).
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg én gang daglig) + Elvitegravir/kobicistat (150 mg/150 mg én gang daglig)	Observert: Ledipasvir: AUC: ↑ 78 % C_{min}: ↑ 91 % C_{max}: ↑ 63 % Sofosbuvir: AUC: ↑ 36 % C_{min}: ikke relevant C_{max}: ↑ 33 % GS-331007⁵: AUC: ↑ 44 % C_{min}: ↑ 53 % C_{max}: ↑ 33 % Elvitegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 36 % C_{max}: ↔ Kobicistat: AUC: ↑ 59 % C_{min}: ↑ 325 % C_{max}: ↔	

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Effekter på nivået av legemidler Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Anbefaling ved samtidig administrering med Stribild
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg én gang daglig) + elvitegravir/kobicistat/ emtricitabin/ tenofoviridisoprosil (150 mg/150 mg/200 mg/245 mg én gang daglig)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007⁵: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 45 % Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 37 % Elvitegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Kobicistat: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 71 % Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 36 % C_{min}: ↑ 45 %	Økte plasmakonsentrasjoner av tenofovir som følge av samtidig administrering av Stribild og sofosbuvir/velpatasvir kan øke bivirkningene relatert til tenofoviridisoprosil, inkludert nyresykdommer. Sikkerheten av tenofoviridisoprosil sammen med sofosbuvir/velpatasvir og en farmakokinetisk forsterker (f.eks. kobicistat) er ikke fastslått. Kombinasjonen bør brukes med hyppig overvåking av nyrene (se pkt. 4.4).

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Effekter på nivået av legemidler Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Anbefaling ved samtidig administrering med Stribild
Sofosbuvir/velpatasvir/ voksilaprevir (400 mg/100 mg/ 100 mg+100 mg én gang daglig) ⁶ + emtricitabin/tenofoviridisoprosil (200 mg/245 mg én gang daglig) ⁷	Samtidig administrering med Stribild kan føre til økt eksponering av tenofovir. Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 39% C _{max} : ↑ 48% C _{min} : ↑ 47%	Økte plasmakonsentrasjoner av tenofovir som følge av samtidig administrering av Stribild og sofosbuvir/velpatasvir/ voksilaprevir kan øke bivirkningene relatert til tenofoviridisoprosil, inkludert nyresykdommer. Sikkerheten av tenofoviridisoprosil sammen med sofosbuvir/velpatasvir/ voksilaprevir og en farmakokinetisk forsterker (f.eks. kobicistat) er ikke fastslått.
Sofosbuvir/velpatasvir/ voksilaprevir (400 mg/100 mg/ 100 mg+100 mg én gang daglig) ⁶ + elvitegravir/kobicistat (150 mg/150 mg én gang daglig) ⁸	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 27% C _{min} : ikke relevant GS-331007 ⁵ : AUC: ↑ 43% C _{max} : ↔ C _{min} : ikke relevant Velpatasvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 46% Voksilaprevir: AUC: ↑ 171% C _{max} : ↑ 92% C _{min} : ↑ 350% Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 32% Kobicistat: AUC: ↑ 50% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 250%	Kombinasjonen bør brukes med forsiktighet og med hyppig overvåking av nyrene (se pkt. 4.4).

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Effekter på nivået av legemidler Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Anbefaling ved samtidig administrering med Stribild
Nukleosid reverstranskriptasehemmere (NRTI-er)		
Didanosin	Samtidig administrasjon av tenofovirdisoproksil og didanosin fører til 40-60 % økning i systemisk eksponering av didanosin.	Samtidig administrasjon av Stribild og didanosin anbefales ikke. Økt systemisk eksponering for didanosin kan øke didanosinrelaterte bivirkninger. Det er rapportert sjeldne tilfeller av pankreatitt og laktatacidose, noen ganger dødelig. Samtidig administrasjon av tenofovirdisoproksil og didanosin i en dose på 400 mg daglig har vært assosiert med en betydelig reduksjon i CD4-celleantallet, muligens på grunn av en intracellulær interaksjon som øker fosforylert (dvs. aktiv) didanosin. En lavere dose på 250 mg didanosin administrert samtidig med tenofovirdisoproksil har vært assosiert med rapporter om høy forekomst av virologisk svikt innen flere testede kombinasjoner for behandling av hiv-1 infeksjon. I tilfelle igangsetting med Stribild hos pasienter som tidligere har fått didanosin, eller ved seponering av Stribild og overgang til et behandlingsregime som inkluderer didanosin, kan målbare plasmanivåer av didanosin og tenofovir forekomme i en kort periode.
Makrolidantibiotikum		
Klaritromycin	Interaksjonen er ikke undersøkt med noen av komponentene i Stribild. Konsentrasjonen av klaritromycin og/eller kobicistat kan bli endret ved samtidig administrering av Stribild.	Det er ikke nødvendig med dosejustering av klaritromycin hos pasienter med normal nyrefunksjon eller lett nedsatt nyrefunksjon (ClCr 60-90 ml/min). Klinisk overvåking anbefales for pasienter med ClCr < 90 ml/min. Alternative antibakterielle midler skal vurderes for pasienter med ClCr < 60 ml/min.
Telitromycin	Interaksjonen er ikke undersøkt med noen av komponentene i Stribild. Konsentrasjonen av telitromycin og/eller kobicistat kan bli endret ved samtidig administrering av Stribild.	Klinisk overvåking anbefales ved samtidig administrering av Stribild.

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Effekter på nivået av legemidler Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Anbefaling ved samtidig administrering med Stribild
GLUKOKORTIKOIDER		
Kortikosteroider		
Kortikosteroider som primært metaboliseres av CYP3A (inkludert betametason, budesonid, flutikason, mometason, prednison, triamcinolon).	Interaksjonen er ikke undersøkt med noen av komponentene i Stribild. Samtidig bruk med Stribild kan øke plasmakonsentrasjonen av disse legemidlene, noe som fører til redusert serumkonsentrasjon av kortisol.	Samtidig bruk av Stribild og kortikosteroider som metaboliseres av CYP3A (f.eks. flutikasonpropionat eller andre kortikosteroider til inhalasjon eller nasal administrasjon) kan øke risikoen for systemiske effekter av kortikosteroider, inkludert Cushings syndrom og binyrebarksuppresjon. Samtidig bruk av kortikosteroider som metaboliseres av CYP3A er ikke anbefalt med mindre den potensielle nytten for pasienten oppveier risikoen. I slike tilfeller bør pasienten overvåkes for systemiske effekter av kortikosteroider. Som et alternativ bør andre kortikosteroider som er mindre avhengig av metabolisme via CYP3A, f.eks. beklometason til inhalasjon eller intranasal administrasjon vurderes, spesielt ved langtidsbruk. For samtidig bruk av kortikosteroider til kutan administrasjon, følsomme for CYP3A-hemming, se produktinformasjonen til kortikosteroidet vedrørende betingelser eller bruk som øker dets systemiske absorpsjon.
LEGEMIDLER eller ORALE KOSTTILSKUDD SOM INNEHOLDER POLYVALENTE KATIONER (f.eks. Mg, Al, Ca, Fe, Zn)		
Antacidasuspensjon med magnesium/aluminium (20 ml enkeltdose)/Elvitegravir (50 mg enkeltdose)/Ritonavir (100 mg enkeltdose)	Elvitegravir (antacidasuspensjon etter ± 2 timer): AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Elvitegravir (samtidig administrering): AUC: ↓ 45 % C_{min}: ↓ 41 % C_{max}: ↓ 47 % Plasmakonsentrasjonen av elvitegravir er lavere med antacida på grunn av lokal kompleksing i gastrointestinaltraktus, og ikke på grunn av endring i gastrisk pH.	Det anbefales et opphold på minst 4 timer mellom administrering av Stribild og antacida, legemidler eller orale kosttilskudd som inneholder polyvalente kationer. For informasjon om andre syrereduserende midler (f.eks. H₂-reseptorantagonister og protonpumpehemmere), se studier utført med andre legemidler.

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Effekter på nivået av legemidler Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Anbefaling ved samtidig administrering med Stribild
Kalsium eller jerntilskudd (inkludert multivitaminer) Andre antacida som inneholder kationer Avføringsmidler som inneholder kationer Sukralfat Bufrede legemidler	Interaksjonen er ikke undersøkt med noen av komponentene i Stribild. Plasmakonsentrasjonen av elvitegravir er forventet å være lavere med antacida, legemidler eller orale kosttilskudd som inneholder polyvalente kationer, på grunn av lokal kompleksring i gastrointestinaltraktus, og ikke på grunn av endring i gastrisk pH.	
ORALE ANTIDIABETIKA		
Metformin	Interaksjonen er ikke undersøkt med noen av komponentene i Stribild. Kobicistat hemmer reversibelt MATE1, og konsentrasjonen av metformin kan øke ved samtidig administrering av Stribild.	Nøye pasientovervåking og justering av metformindosen anbefales hos pasienter som tar Stribild.
NARKOTISKE ANALGETIKA		
Metadon/Elvitegravir/Kobicistat	Metadon: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Kobicistat: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Elvitegravir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Det er ikke nødvendig med dosejustering av metadon.
Metadon/tenofovirdisoproksil	Metadon: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Effekter på nivået av legemidler Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Anbefaling ved samtidig administrering med Stribild
Buprenorfin/Nalokson/ Elvitegravir/Kobicistat	Buprenorfin: AUC: ↑ 35 % C_{min}: ↑ 66 % C_{max}: ↔ Nalokson: AUC: ↓ 28 % C_{max}: ↓ 28 % Kobicistat: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Elvitegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔	Det er ikke nødvendig med dosejustering av buprenorfin/nalokson.
ORALE PREVENSMIDLER		
Drospirenon/Etinyløstradiol (3 mg/0,02 mg enkeltdose)/Kobicistat (150 mg én gang daglig)	Interaksjonen er ikke undersøkt med Stribild. <i>Forventet</i> Drospirenon: AUC: ↑	Plasmakonsentrasjonen av drospirenon kan øke ved samtidig administrering med legemidler som inneholder kobicistat. Klinisk overvåking anbefales på grunn av potensialet for hyperkalemi.
Norgestimat (0,180/0,215 mg én gang daglig)/Etinyløstradiol (0,025 mg én gang daglig)/ Elvitegravir (150 mg én gang daglig)/Kobicistat (150 mg én gang daglig) ⁴	Norgestimat: AUC: ↑ 126 % C_{min}: ↑ 167 % C_{max}: ↑ 108 % Etinyløstradiol: AUC: ↓ 25 % C_{min}: ↓ 44 % C_{max}: ↔ Elvitegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔	Det skal utvises forsiktighet ved samtidig administrering av Stribild og et hormonelt prevensjonsmiddel. Det hormonelle prevensjonsmidlet skal inneholde minst 30 µg etinyløstradiol og inneholde drospirenon eller norgestimat som progestogen eller så bør pasientene bruke en alternativ pålitelig prevensjonsmåte (se pkt. 4.4 og 4.6). De langvarige virkningene av markant økning i eksponeringen for progestogen er ukjent.
ANTIARYTMIKA		
Digoksin (0,5 mg enkeltdose)/Kobicistat (150 mg flere doser)	Digoksin: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 41 %	Det anbefales at digoksinnivået overvåkes når digoksin kombineres med Stribild.
Disopyramid Flekainid Systemisk lidokain Meksilitin Propafenon	Interaksjonen er ikke undersøkt med noen av komponentene i Stribild. Konsentrasjonen av disse antiarytmiske legemidlene kan øke ved samtidig administrering av kobicistat.	Det må utvises forsiktighet og klinisk overvåking anbefales ved samtidig administrering av Stribild.

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Effekter på nivået av legemidler Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Anbefaling ved samtidig administrering med Stribild
ANTIHYPERTENSIVA		
Metoprolol Timolol	Interaksjonen er ikke undersøkt med noen av komponentene i Stribild. Konsentrasjonen av betablokker kan øke ved samtidig administrering av kobicistat.	Klinisk overvåking anbefales, og det kan bli nødvendig å redusere dosen når disse legemidlene administreres samtidig med Stribild.
Amlodipin Diltiazem Felodipin Nikardipin Nifedipin Verapamil	Interaksjonen er ikke undersøkt med noen av komponentene i Stribild. Konsentrasjonen av kalsiumantagonist kan øke ved samtidig administrering av kobicistat.	Klinisk overvåking av terapeutisk effekt og bivirkninger anbefales når disse legemidlene administreres samtidig med Stribild.
ENDOTELINRESEPTORANTAGONISTER		
Bosentan	Interaksjonen er ikke undersøkt med noen av komponentene i Stribild. Samtidig administrering med Stribild kan føre til redusert eksponering for elvitegravir og/eller kobicistat og tap av terapeutisk effekt og resistensutvikling.	Alternative endotelinreseptorantagonister kan vurderes.
ANTIKOAGULANTER		
Dabigatran	Interaksjonen er ikke undersøkt med noen av komponentene i Stribild. Samtidig administrering med Stribild kan føre til økt plasmakonsentrasjon av dabigatran med lignende virkning som sett med andre sterke P-gp-hemmer.	Samtidig administrering av Stribild og dabigatran er kontraindisert.
Apiksaban Rivaroksaban Edoksaban	Interaksjonen er ikke undersøkt med noen av komponentene i Stribild. Samtidig administrering med Stribild kan føre til økt plasmakonsentrasjon av DOAK, som igjen kan føre til økt blødningsrisiko.	Samtidig administrering av apiksaban, rivaroksaban eller edoksaban og Stribild anbefales ikke.
Warfarin	Interaksjonen er ikke undersøkt med noen av komponentene i Stribild. Konsentrasjonen av warfarin kan bli påvirket ved samtidig administrering med Stribild.	Det anbefales at internasjonal normalisert ratio (INR) overvåkes ved samtidig administrering av Stribild. INR skal fortsatt overvåkes de første ukene etter seponering av Stribild.

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Effekter på nivået av legemidler Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Anbefaling ved samtidig administrering med Stribild
HEMMERE AV BLODPLATEAGGREGASJON		
Klopidogrel	Interaksjonen er ikke undersøkt med noen av komponentene i Stribild. Samtidig administrering av klopidogrel og kobicistat forventes å redusere plasmakonsentrasjonen av den aktive metabolitten til klopidogrel, noe som kan redusere den blodplateaggregasjonshemmende aktiviteten til klopidogrel.	Samtidig administrering av klopidogrel og Stribild anbefales ikke.
Prasugrel	Interaksjonen er ikke undersøkt med noen av komponentene i Stribild. Stribild forventes ikke å ha en klinisk relevant effekt på plasmakonsentrasjonen av den aktive metabolitten til prasugrel.	Det er ikke nødvendig med dosejustering av prasugrel.
ANTIKNVULSIVA		
Karbamazepin (200 mg to ganger daglig)/Elvitegravir (150 mg én gang daglig)/Kobicistat (150 mg én gang daglig)	Samtidig administrering av karbamazepin, en kraftig CYP3A-induser, kan føre til betydelig redusert plasmakonsentrasjon av kobicistat og elvitegravir, som kan føre til tap av terapeutisk effekt og resistensutvikling. Karbamazepin: AUC: ↑ 43 % C_{min}: ↑ 51 % C_{max}: ↑ 40 % Elvitegravir: AUC: ↓ 69 % C_{min}: ↓ 97 % C_{max}: ↓ 45 % Kobicistat: AUC: ↓ 84 % C_{min}: ↓ 90 % C_{max}: ↓ 72 % Karbamazepin-10,11-epoksid: AUC: ↓ 35 % C_{min}: ↓ 41 % C_{max}: ↓ 27 %	Samtidig administrering av Stribild og karbamazepin, fenobarbital eller fenytoin er kontraindisert (se pkt. 4.3).
INHALERT BETAAGONIST		
Salmeterol	Interaksjonen er ikke undersøkt med noen av komponentene i Stribild. Samtidig administrering med Stribild kan føre til økt plasmakonsentrasjon av salmeterol, noe som er forbundet med potensielle alvorlige og/eller livstruende reaksjoner.	Samtidig administrering av salmeterol og Stribild anbefales ikke.

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Effekter på nivået av legemidler Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Anbefaling ved samtidig administrering med Stribild
HMG-COA-REDUKTASEHEMMERE		
Rosuvastatin (10 mg enkeltdose)/Elvitegravir (150 mg enkeltdose)/Kobicistat (150 mg enkeltdose)	Elvitegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Rosuvastatin: AUC: ↑ 38 % C_{min}: ikke relevant C_{max}: ↑ 89 %	Konsentrasjonen av rosuvastatin øker midlertidig ved administrering av elvitegravir og kobicistat. Dosemodifisering er ikke nødvendig når rosuvastatin administreres i kombinasjon med Stribild.
Atorvastatin (10 mg enkeltdose)/Elvitegravir (150 mg én gang daglig)/ Kobicistat (150 mg én gang daglig)/ Emtricitabin (200 mg én gang daglig)/ Tenofovirafenamid (10 mg én gang daglig)	Atorvastatin AUC: ↑ 160 % C_{min}: ikke beregnet C_{max}: ↑ 132 % Elvitegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔	Konsentrasjonen av atorvastatin øker ved samtidig administrering med elvitegravir og kobicistat. Start med lavest mulig dose av atorvastatin med nøye overvåking ved samtidig administrering med Stribild.
Pitavastatin	Interaksjonen er ikke undersøkt med noen av komponentene i Stribild. Konsentrasjonen av pitavastatin kan øke ved administrering sammen med elvitegravir og kobicistat.	Det skal utvises forsiktighet ved samtidig administrering av Stribild og pitavastatin.
Pravastatin Fluvastatin	Interaksjonen er ikke undersøkt med noen av komponentene i Stribild. Konsentrasjonene av disse HMG-CoA-reduktasehemmerne er forventet å øke midlertidig ved administrering sammen med elvitegravir og kobicistat.	Dosemodifisering er ikke nødvendig ved administrering i kombinasjon med Stribild.
Lovastatin Simvastatin	Interaksjonen er ikke undersøkt med noen av komponentene i Stribild.	Samtidig administrering av Stribild og lovastatin og simvastatin er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Effekter på nivået av legemidler Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Anbefaling ved samtidig administrering med Stribild
HEMMERE AV FOSFODIESTERASE TYPE 5 (PDE 5)		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Interaksjonen er ikke undersøkt med noen av komponentene i Stribild. PDE 5-hemmere metaboliseres hovedsakelig av CYP3A. Samtidig administrering av Stribild kan føre til økt plasmakonsentrasjon av sildenafil og tadalafil, noe som kan føre til bivirkninger forbundet med PDE 5-hemmere.	Samtidig administrering av Stribild og sildenafil til behandling av pulmonal arteriell hypertensjon er kontraindisert. Det skal utvises forsiktighet, inkludert en vurdering av om dosen skal reduseres, ved samtidig administrering av Stribild og tadalafil for behandling av pulmonal arteriell hypertensjon. Ved behandling av erektil dysfunksjon anbefales det at en enkeltdose av sildenafil på ikke mer enn 25 mg i løpet av 48 timer, ikke mer enn 2,5 mg vardenafil i løpet av 72 timer, eller ikke mer enn 10 mg tadalafil i løpet av 72 timer, administreres samtidig med Stribild.
ANTIDEPRESSIVA		
Escitalopram Trazodon	Interaksjonen er ikke undersøkt med noen av komponentene i Stribild. Konsentrasjonene av trazodon kan øke ved samtidig administrering av kobicistat.	Varsom dosetitrering av antidepressiva og overvåking for antidepressiv respons anbefales.
IMMUNSUPPRESSIVA		
Ciklosporin Sirolimus Tacrolimus	Interaksjonen er ikke undersøkt med noen av komponentene i Stribild. Konsentrasjonene av disse immunsuppressive midlene kan øke ved administrering med kobicistat.	Terapeutisk overvåking anbefales ved samtidig administrering med Stribild.
SEDATIVA/HYPNOTIKA		
Buspiron Klorazepat Diazepam Estazolam Flurazepam Peroral midazolam Triazolam Zolpidem	Interaksjonen er ikke undersøkt med noen av komponentene i Stribild. Midazolam og triazolam metaboliseres hovedsakelig av CYP3A. Samtidig administrering med Stribild kan føre til økt plasmakonsentrasjon av disse legemidlene, noe som er forbundet med potensielle alvorlige og/eller livstruende reaksjoner.	Samtidig administrering av Stribild og peroral midazolam og triazolam er kontraindisert (se pkt. 4.3). En reduksjon av dosen kan være nødvendig sammen med andre sedativa/hypnotika og overvåking av konsentrasjonen anbefales.
GIKTMIDLER		
Kolkisin	Interaksjonen er ikke undersøkt med noen av komponentene i Stribild. Samtidig administrering med Stribild kan føre til økt plasmakonsentrasjon av dette legemidlet.	Det kan være nødvendig å redusere kolkisindosen. Stribild skal ikke administreres samtidig med kolkisin til pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon.

DOAK = direkte oral antikoagulant

¹ Når data er tilgjengelig fra legemiddelinteraksjonsstudier.

² Disse studiene ble gjennomført med ritonavirforsterket elvitegravir.

- ³ Dette er legemidler innen klassen hvor liknende interaksjoner kunne forutsies.
⁴ Denne studien ble gjennomført ved bruk av Stribild.
⁵ Den dominerende sirkulerende metabolitten til sofosbuvir.
⁶ Denne studien ble gjennomført med ytterligere 100 mg voksilaprevir for å oppnå voksilaprevireksponeringer som forventes hos HCV-infiserte pasienter.
⁷ Denne studien ble gjennomført med emtricitabin/tenofovirdisoproksil + darunavir (800 mg) + ritonavir (100 mg).
⁸ Denne studien ble gjennomført med elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofoviralafenamid kombinasjonstablett med fast dose.

Studier utført med andre legemidler

Basert på legemiddelinteraksjonsstudier gjennomført med komponentene i Stribild, er det ikke observert eller forventet klinisk signifikante legemiddelinteraksjoner mellom komponentene i Stribild og følgende legemidler: entekavir, famciklovir, famotidin, omeprazol, ribavirin og sertraline.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinnelige pasienter som kan bli gravide / prevensjon hos menn og kvinner

Stribild kan kun gis ved samtidig bruk av effektive prevensjonsmidler (se pkt. 4.5).

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data (utfallet av mindre enn 300 graviditeter) på bruk av Stribild hos gravide kvinner. Men en stor mengde data hos gravide kvinner (utfallet av mer enn 1000 graviditeter) indikerer ikke misdannelser eller føto-/neonatal toksisitet assosiert med emtricitabin og tenofovirdisoproksil.

Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Behandling med kobicistat og elvitegravir under andre og tredje trimester av graviditet har vist seg å redusere elvitegravireksponering (se pkt. 5.2). Kobicistatnivåene reduseres og vil muligens ikke gi tilstrekkelig forsterkning. Den betydelige reduksjonen i elvitegravireksponering kan medføre virologisk svikt og økt risiko for mor-til-barn-overføring av hiv-infeksjon. Derfor bør ikke behandling med Stribild initieres under graviditet, og kvinner som blir gravide under behandling med Stribild bør settes på et alternativt regime (se pkt. 4.4).

Amming

Det er ukjent om elvitegravir eller kobicistat blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Det er påvist at emtricitabin og tenofovir blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Det har i dyrestudier blitt påvist at elvitegravir, kobicistat og tenofovir blir skilt ut i morsmelk. Det foreligger ikke tilstrekkelig informasjon om effektene av elvitegravir, kobicistat, emtricitabin og tenofovirdisoproksil på nyfødte/spedbarn. Stribild skal derfor ikke brukes ved amming.

For å unngå at spedbarnet smittes av hiv anbefales det at hiv-smittede kvinner ikke ammer..

Fertilitet

Ingen data vedrørende effekten av Stribild på fertilitet hos mennesker er tilgjengelig. Dyrestudier indikerer ingen skadelige effekter av elvitegravir, kobicistat, emtricitabin eller tenofovirdisoproksil med hensyn på fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Stribild har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter bør imidlertid informeres om at det er rapportert om svimmelhet, tretthet og søvnløshet under behandling med Stribild.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De hyppigst rapporterte bivirkningene med antatt eller mulig sammenheng med Stribild i kliniske studier gjennom 144 uker hos behandlingsnaive voksne pasienter var kvalme (16 %) og diaré (12 %).

De hyppigst rapporterte bivirkningene for Stribild i kliniske studier gjennom 48 uker hos voksne pasienter med virologisk suppressjon var kvalme (3 % til 5 %) og tretthet (6 %).

Hos pasienter som får tenofovirdisoprosil har det vært rapportert sjeldne tilfeller av nedsatt nyrefunksjon, nyresvikt og mindre vanlige tilfeller av proksimal tubulopati (inkludert Fanconis syndrom) som noen ganger har ført til benmisdannelser (som i sjeldne tilfeller kan bidra til benbrudd). Overvåking av nyrefunksjonen er anbefalt for pasienter som får Stribild (se pkt. 4.4).

Seponering av behandling med Stribild hos pasienter som er infisert med både hiv og HBV kan være assosiert med alvorlig akutt forverring av hepatitt (se pkt. 4.4).

Bivirkningstabell

Bivirkninger av Stribild fra de kliniske fase 3-studiene GS-US-236-0102 og GS-US-236-0103 og bivirkninger forbundet med emtricitabin og tenofovirdisoprosil fra kliniske studier og etter markedsføring, ved bruk sammen med andre antiretrovirale legemidler, er beskrevet i tabell 2 nedenfor etter organklasser og høyeste observerte frekvens. Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad. Frekvenser er definert som svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$) eller sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$).

Tabell 2: Tabulert oppsummering av bivirkninger forbundet med Stribild basert på erfaring fra de kliniske fase 3 studiene GS-US-236-0102 og GS-US-236-0103, og bivirkninger forbundet med emtricitabin og tenofovirdisoprosil fra kliniske studier og etter markedsføring, ved bruk sammen med andre antiretrovirale legemidler

Frekvens	Bivirkning
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer:</i>	
Vanlige:	nøytropeni ¹
Mindre vanlige:	anemi ^{1,2}
<i>Forstyrrelser i immunsystemet:</i>	
Vanlige:	allergiske reaksjoner ¹
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer:</i>	
Svært vanlige:	hypofosfatemi ^{1,3}
Vanlige:	hyperglykemi ¹ , hypertriglyseridemi ¹ , redusert appetitt
Mindre vanlige:	hypokalemi ^{1,3}
Sjeldne:	laktacidose ¹
<i>Psykiatriske lidelser:</i>	
Vanlige:	søvnløshet, unormale drømmer
Mindre vanlige:	selvmordstanker og selvmordsforsøk (hos pasienter med en historie med depresjon og psykiatrisk sykdom), depresjon
<i>Nevrologiske sykdommer:</i>	
Svært vanlige:	hodepine, svimmelhet
<i>Gastrointestinale sykdommer:</i>	
Svært vanlige:	diaré, oppkast, kvalme
Vanlige:	forhøyet amylase inkludert forhøyet pankreatisk amylase ¹ , forhøyet serumlipase ¹ , abdominale smerter, dyspepsi, forstoppelse, abdominal distensjon ¹ , flatulens
Mindre vanlige:	pankreatitt ¹
<i>Sykdommer i lever og galleveier:</i>	
Vanlige:	forhøyede transaminaser ¹ , hyperbilirubinemi ¹

Frekvens	Bivirkning
Sjeldne:	leversteatose ¹ , hepatitt ¹
<i>Hud- og underhudssykdommer:</i>	
Svært vanlige:	utslett
Vanlige:	vesikulobulløse utslett ¹ , pustuløse utslett ¹ , makulopapulære utslett ¹ , pruritus ¹ , urticaria ¹ , misfarget hud (økt pigmentering) ^{1,2}
Mindre vanlige:	angioødem ¹
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett:</i>	
Svært vanlige:	forhøyet kreatinkinase ¹
Vanlige:	redusert benmineralitetthet
Mindre vanlige:	rabdomyolyse ^{1,3} , muskelsvakhet ^{1,3}
Sjeldne:	osteomalasi (manifestert som bensmerter og som i sjeldne tilfeller kan bidra til benbrudd) ^{1,3,5} , myopati ^{1,3}
<i>Sykdommer i nyre og urinveier:</i>	
Vanlige:	forhøyet kreatinin i blodet ⁴
Mindre vanlige:	nyresvikt ⁴ , proksimal renal tubulopati inkludert ervervet Fanconis syndrom ⁴ , proteinuri
Sjeldne:	akutt tubulær nekrose ¹ , nefritt (inkludert akutt interstitiell nefritt) ^{1,5} , nefrogen diabetes insipidus ¹
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:</i>	
Svært vanlige:	asteni ¹
Vanlige:	smerter ¹ , tretthet

¹ Denne bivirkningen ble ikke sett i de kliniske fase 3-studiene med Stribild, men ble observert i kliniske studier eller etter markedsføring når emtricitabin eller tenofoviridisoprosil ble brukt sammen med andre antiretrovirale legemidler.

² Anemi var vanlig og misfarget hud (økt pigmentering) svært vanlig når emtricitabin ble administrert til pediatriske pasienter.

³ Denne bivirkningen kan oppstå som følge av proksimal renal tubulopati. Den anses ikke for å være kausalt forbundet med tenofoviridisoprosil ved fravær av denne tilstanden.

⁴ Se pkt. 4.8 Beskrivelse av utvalgte bivirkninger for ytterligere detaljer.

⁵ Denne bivirkningen ble observert ved overvåkning etter markedsføring for emtricitabin eller tenofoviridisoprosil, men ble ikke sett i randomiserte kontrollerte kliniske studier med voksne, eller i pediatriske kliniske hiv-studier for emtricitabin, eller i randomiserte kliniske studier eller i det utvidete tilgangsprogrammet for tenofoviridisoprosil. Frekvenskategorien ble estimert fra en statistisk beregning basert på det totale antallet pasienter eksponert for emtricitabin i randomiserte kontrollerte kliniske studier (n = 1563) eller tenofoviridisoprosil i randomiserte kontrollerte kliniske studier og det utvidete tilgangsprogrammet (n = 7319).

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Nedsatt nyrefunksjon

Proksimal renal tubulopati opphører eller bedrer seg vanligvis etter seponering av tenofoviridisoprosil. Men hos noen pasienter gjenopprettedes ikke nedgangen i kreatininclearance helt på tross av seponering av tenofoviridisoprosil. Pasienter med risiko for nedsatt nyrefunksjon (for eksempel pasienter med baseline risikofaktorer som gjelder nyrene, fremskreden hiv-sykdom, eller pasienter som samtidig får nyretoksiske legemidler) har økt risiko for ufullstendig gjenoppretelse av nyrefunksjonen på tross av seponering av tenofoviridisoprosil (se pkt. 4.4).

I de kliniske studiene av Stribild over 144 uker sluttet 13 (1,9 %) av pasientene i Stribild-gruppen (n = 701) og 8 (2,3 %) pasienter i ATV/r+FTC/tenofoviridisoprosil-gruppen (n = 355) å bruke studiemedisinen på grunn av en nyrerelatert bivirkning. Av disse seponeringene forekom 7 i Stribild-gruppen og 1 i ATV/r+FTC/tenofoviridisoprosil-gruppen i løpet av de første 48 ukene. Typene av nyrerelaterte bivirkninger sett med Stribild samsvarte med tidligere erfaring for tenofoviridisoprosil. Hos fire (0,6 %) av pasientene som fikk Stribild, tydet laboratoriefunn på proksimal tubulopati, noe som førte til seponering av Stribild i løpet av de første 48 ukene. Ingen ytterligere tilfeller av proksimal renal tubulær dysfunksjon ble rapportert fra uke 48 til uke 144. To av de fire pasientene hadde nedsatt nyrefunksjon (dvs. estimert kreatininclearance mindre enn 70 ml/min) ved baseline. Laboratoriefunnene hos disse 4 pasientene med tegn på proksimal tubulopati ble bedre uten klinisk konsekvens ved seponering av Stribild, men ble ikke helt bra hos alle pasientene. Hos tre (0,8 %) av pasientene som fikk ATV/r+FTC/tenofoviridisoprosil, tydet laboratoriefunn på proksimal renal tubulær dysfunksjon, som førte til seponering av ATV/r+FTC/tenofoviridisoprosil etter uke 96 (se pkt. 4.4).

Kobicistatkomponenten i Stribild er påvist å senke estimert kreatininclearance på grunn av en hemming av tubulær sekresjon av kreatinin uten å påvirke nyrenes glomerulærfunksjon. I studiene GS-US-236-0102 og GS-US-236-0103 forekom en reduksjon i estimert kreatininclearance tidlig i behandlingen med Stribild, men dette stabiliserte seg senere. Gjennomsnittlig endring i estimert glomerulær filtrasjonshastighet (eGFR) ved Cockcroft-Gault-metoden etter 144 uker med behandling var $-14,0 \pm 16,6$ ml/min for Stribild, $-1,9 \pm 17,9$ ml/min for EFV/FTC/tenofoviridisoprosil, og $-9,8 \pm 19,4$ ml/min for ATV/r+FTC/tenofoviridisoprosil.

Laktatacidose

Det har vært rapportert tilfeller av laktatacidose med tenofoviridisoprosil alene eller i kombinasjon med andre antiretrovirale midler. Pasienter med predisponerende faktorer, for eksempel pasienter med dekompensert leversykdom eller pasienter som samtidig får legemidler som er kjent for å indusere laktatacidose, har høyere risiko for å få alvorlig laktatacidose under behandling med tenofoviridisoprosil, noen ganger dødelig.

Metabolske parametre

Vekt og nivåer av lipider og glukose i blodet kan øke i løpet av antiretroviral behandling (se pkt. 4.4).

Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-infiserte pasienter med alvorlig immunsvikt ved oppstart av CART kan en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske infeksjoner oppstå. Autoimmune forstyrrelser (som Graves sykdom og autoimmun hepatitt) er også rapportert. Rapportert tid til inntreden er imidlertid varierende og disse bivirkningene kan forekomme mange måneder etter at behandlingen er igangsatt (se pkt. 4.4).

Osteonekrose

Tilfeller av osteonekrose er rapportert, særlig hos pasienter med generelt kjente risikofaktorer, fremskreden hiv-sykdom eller langtidseksposering overfor CART. Hyppigheten av dette er ikke kjent (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

Studier med Stribild

Sikkerheten til Stribild hos 50 hiv-1-infiserte, behandlingsnaive pediatriske pasienter i alderen 12 til <18 år ble evaluert i 48 uker i en åpen klinisk studie (GS-US-236-0112, se pkt. 5.1). I denne studien var sikkerhetsprofilen til Stribild den samme som for voksne (se pkt. 4.8, Bivirkningstabell). Blant de 50 pediatriske pasientene som fikk Stribild, økte gjennomsnittlig BMD fra baseline til uke 48, $+0,68$ % for korsryggen og $+0,77$ % for hele kroppen minus hodet. Gjennomsnittlig endring fra baseline BMD Z-score (justert for høyde og alder) var $-0,09$ for korsryggen og $-0,12$ for hele kroppen minus hodet ved uke 48.

Studier med emtricitabin

Vurdering av bivirkninger relatert til emtricitabin er basert på erfaringer fra tre pediatriske studier ($n = 169$) hvor behandlingsnaive ($n = 123$) og behandlingserfarne ($n = 46$) pediatriske hiv-infiserte pasienter i alderen 4 måneder til 18 år ble behandlet med emtricitabin sammen med andre antiretrovirale midler. I tillegg til bivirkningene rapportert hos voksne, forekom anemi (9,5 %) og misfarging av huden (31,8 %) hyppigere i kliniske studier hos pediatriske pasienter enn hos voksne (se pkt. 4.8, Bivirkningstabell).

Studier med tenofoviridisoprosil

Vurdering av bivirkninger relatert til tenofoviridisoprosil er basert på to randomiserte studier (studiene GS-US-104-0321 og GS-US-104-0352) hos 184 hiv-1-infiserte pediatriske pasienter (2 til < 18 år) som fikk behandling med tenofoviridisoprosil ($n = 93$) eller placebo/aktiv komparator ($n = 91$) sammen med andre antiretrovirale midler i 48 uker (se pkt. 5.1). Bivirkningene som ble observert hos pediatriske pasienter som fikk behandling med tenofoviridisoprosil, var konsistente med de som ble observert i kliniske studier med tenofoviridisoprosil hos voksne (se pkt. 4.8 Bivirkningstabell og 5.1).

Det har blitt rapportert reduksjoner i BMD hos pediatriske pasienter. Hos ungdom infisert med hiv-1 (12 til < 18 år) var BMD Z-score observert hos personer som fikk tenofovirdisoproksil lavere enn de som ble observert hos personer som fikk placebo. Hos barn infisert med hiv-1 (2 til 15 år) var BMD Z-score observert hos personer som byttet til tenofovirdisoproksil lavere enn de som ble observert hos personer som fortsatte med et regime som inneholdt stavudin eller zidovudin (se pkt. 4.4 og 5.1).

I studien GS-US-104-0352 ble 89 pediatriske pasienter med en median alder på 7 år (2 til 15 år) eksponert for tenofovirdisoproksil i en median på 331 uker. Åtte av de 89 pasientene (9,0 %) seponerte studielegemidlet på grunn av nyrebivirkninger. Fem forsøkspersoner (5,6 %) hadde laboratoriefunn som var klinisk forenlige med proksimal renal tubulopati, hvorav fire seponerte behandling med tenofovirdisoproksil. Sju pasienter hadde estimerte verdier for glomerulær filtrasjonshastighet (GFR) på mellom 70 og 90 ml/min/1,73 m². Av dem fikk tre pasienter en klinisk signifikant reduksjon i estimert GFR under behandlingen som ble forbedret etter seponering av tenofovirdisoproksil.

Det finnes utilstrekkelige data vedrørende sikkerhet for barn under 12 år. Stribild anbefales ikke for denne populasjonen (se pkt. 4.2).

Andre spesielle populasjoner

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Ettersom tenofovirdisoproksil kan føre til renal toksisitet, anbefales nøye overvåkning av nyrefunksjonen hos voksne med nedsatt nyrefunksjon som behandles med Stribild (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.2). Bruk av Stribild anbefales ikke hos pediatriske pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2 og 4.4).

Forverring av hepatitt etter seponering av behandling

Hos hiv-infiserte pasienter, som samtidig er infisert med HBV, har kliniske- og laboratoriemessige tegn på hepatitt forekommet etter seponering av behandling (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Hvis overdosering forekommer, må pasienten overvåkes for tegn på toksisitet (se pkt. 4.8) og standard støttebehandling gis om nødvendig.

Det er ingen spesifikk antidot for overdose med Stribild. Ettersom elvitegravir og kobicistat er sterkt bundet til plasmaproteiner, er det usannsynlig at elvitegravir og kobicistat fjernes i større grad med hemodialyse eller peritoneal dialyse. Opptil 30 % av emtricitabindosen og omtrent 10 % av tenofovirdosen kan fjernes ved hemodialyse. Det er ikke kjent om emtricitabin eller tenofovir kan fjernes ved peritoneal dialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antivirale midler til systemisk bruk; antivirale midler til behandling av hiv-infeksjoner, kombinasjoner. ATC-kode: J05AR09

Virkningsmekanisme og farmakodynamiske effekter

Elvitegravir er en hiv-1-INSTI (*integrase strand transfer inhibitor*). Integrase er et hiv-1-kodet enzym som er nødvendig for reproduksjon av virus. Hemming av integrase hindrer integrering av hiv-1-DNA i genom-DNA hos verten, og blokkerer dannelsen av hiv-1-provirus og spredning av virusinfeksjonen.

Kobicistat er en selektiv, mekanismebasert hemmer av cytokrom P450-underfamilien CYP3A. Hemming av CYP3A-mediert metabolisme forårsaket av kobicistat fremmer den systemiske eksponeringen for CYP3A-substrater, som elvitegravir, hvor en CYP3A-avhengig metabolisme begrenser biotilgjengeligheten og forkorter halveringstiden.

Emtricitabin er en nukleosidanalogue av cytidin. Tenofoviridisoproksil konverteres *in vivo* til tenofovir, som er en nukleosidmonofosfat (nukleotid) analog av adenosinmonofosfat. Både emtricitabin og tenofovir har aktivitet som er spesifikk for humant immunsviktvirus (hiv-1 og hiv-2) og hepatitt B-virus.

Emtricitabin og tenofovir fosforyleres av cellulære enzymer og danner henholdsvis emtricitabintrifosfat og tenofoviridifosfat. Studier *in vitro* har vist at både emtricitabin og tenofovir kan fosforyleres fullt ut når de kombineres i celler. Emtricitabintrifosfat og tenofoviridifosfat hemmer kompetitivt hiv-1-revers transkriptase, noe som fører til DNA-kjedeterminering.

Både emtricitabintrifosfat og tenofoviridifosfat er svake hemmere av mammalsk DNA-polymerase, og det var ikke tegn til mitokondriektoksisitet *in vitro* eller *in vivo*.

Antiviral aktivitet *in vitro*

Kombinasjonene av to legemidler og trippelkombinasjonen av elvitegravir, emtricitabin og tenofovir viste en synergistisk aktivitet i cellekultur. Antiviral synergisme ble opprettholdt for elvitegravir, emtricitabin og tenofovir når de ble undersøkt sammen med kobicistat. Ingen antagonisme ble observert for noen av disse kombinasjonene.

Den antivirale aktiviteten av elvitegravir i laboratoriske og kliniske isolater av hiv-1 ble analysert i lymfoblastoide celler, monocytter/makrofagceller og perifere blodlymfocytter, og verdiene for 50 % effektiv konsentrasjon (EC_{50}) varierte fra 0,02 til 1,7 nM. Elvitegravir viste antiviral aktivitet i cellekulturer mot hiv-1-subtypene A, B, C, D, E, F, G og O, (EC_{50} -verdier varierte fra 0,1 til 1,3 nM) og stammespesifikk aktivitet mot hiv-2 (EC_{50} på 0,53 nM).

Kobicistat har ingen påvisbar anti-hiv-aktivitet og hverken motvirker eller fremmer de antivirale effektene av elvitegravir, emtricitabin eller tenofovir.

Den antivirale aktiviteten av emtricitabin i laboratoriske og kliniske isolater av hiv-1 ble analysert i lymfoblastoide cellelinjer, MAGI-CCR5-cellelinjer og perifere mononukleære celler. EC_{50} -verdiene for emtricitabin varierte fra 0,0013 til 0,64 μ M. Emtricitabin viste antiviral aktivitet i cellekulturer mot hiv-1-subtypene A, B, C, D, E, F og G, (EC_{50} -verdier varierte fra 0,007 til 0,075 μ M) og stammespesifikk aktivitet mot hiv-2 (EC_{50} -verdier varierte fra 0,007 til 1,5 μ M).

Den antivirale aktiviteten av tenofovir i laboratoriske og kliniske isolater mot hiv-1 ble analysert i lymfoblastoide cellelinjer, primære monocytter/makrofagceller og perifere blodlymfocytter. EC_{50} -verdiene for tenofovir varierte fra 0,04 til 8,5 μ M. Tenofovir viste antiviral aktivitet i cellekulturer mot hiv-1-subtypene A, B, C, D, E, F, G, og O (EC_{50} -verdier varierte fra 0,5 til 2,2 μ M) og stammespesifikk aktivitet mot hiv-2 (EC_{50} -verdier varierte fra 1,6 til 5,5 μ M).

Resistens

I cellekulturer

Det er sett resistens mot emtricitabin eller tenofovir *in vitro* og hos hiv-1 fra noen pasienter på grunn av utvikling av emtricitabinresistens fra M184V- eller M184I-substitusjon i revers transkriptase eller

tenofovirresistens fra K65R-substitusjon i revers transkriptase. I tillegg har en K70E-substitusjon i hiv-1-revers transkriptase blitt klinisk selektert av tenofovirdisoproksil, og dette forårsaker lavgradig redusert følsomhet for abakavir, emtricitabin, tenofovir og lamivudin.

Emtricitabinresistente virus med M184V/I-substitusjon var kryssresistente mot lamivudin, men beholdt følsomheten overfor didanosin, stavudin, tenofovir og zidovudin. K65R-substitusjonen kan også selekteres av abakavir, stavudin eller didanosin og forårsaker redusert følsomhet for disse midlene pluss lamivudin, emtricitabin og tenofovir. Tenofovirdisoproksil bør unngås hos antiretroviralt behandlede pasienter med hiv-1-stammer med K65R-substitusjoner.

Hos pasienter viste hiv-1 som uttrykker tre eller flere tymidinanalog-assosierte mutasjoner (TAM), som omfattet enten M41L- eller L210W-mutasjoner i revers transkriptase, redusert følsomhet for tenofovirdisoproksil.

Hiv-1-isolater med redusert følsomhet overfor elvitegravir har vært selektert i cellekulturer. Redusert følsomhet overfor elvitegravir ble vanligvis assosiert med integrasesubstitusjonene T66I, E92Q og Q148R. Ytterligere integrasesubstitusjoner sett i utvalgte cellekulturer inkluderte H51Y, F121Y, S147G, S153Y, E157Q og R263K. Hiv-1 med de raltegravirselekterte substitusjonene T66A/K, Q148H/K og N155H viste kryssresistens mot elvitegravir. Primære mutasjoner for raltegravir/elvitegravir påvirker ikke *in vitro*-følsomheten overfor dolutegravir som enkeltmutasjoner, og i forsøk med seterrettede mutanter fører heller ikke ytterligere tilstedeværelsen av sekundære mutasjoner (bortsett fra Q148) til relevante endringer i følsomheten.

Ingen utvikling av resistens mot kobicistat kan påvises i hiv-1 *in vitro* på grunn av manglende antiviral aktivitet.

Betydelig kryssresistent ble observert mellom de fleste elvitegravirresistente hiv-1-isolater og raltegravir og mellom emtricitabinresistente isolater og lamivudin. Pasienter som hadde hatt mislykket behandling med Stribild og som hadde hiv-1 med fremtredende Stribild-resistenssubstitusjoner hadde virusstammer som forble følsomme overfor alle PIer, NNRTIer og de fleste andre NRTIer.

Hos behandlingsnaive pasienter

I en samlet analyse av antiretroviral-naive pasienter som fikk Stribild i fase 3-studiene GS-US-236-0102 og GS-US-236-0103 ut uke 144 ble det foretatt genotyping på plasma hiv-1-isolater fra alle pasienter med bekreftet virologisk svikt eller som hadde hiv-1 RNA > 400 kopier/ml ved virologisk svikt i uke 48, uke 96, uke 144 eller ved tidspunktet for tidlig seponering av studiemedisinen. Fra uke 144 ble det sett utvikling av én eller flere primære elvitegravir-, emtricitabin- eller tenofovirresistensassosierte substitusjoner hos 18 av de 42 pasientene med evaluerbare genotypiske data fra sammenslåtte baselineisolater og isolater fra mislykket behandling med Stribild (2,6 %, 18/701 pasienter). Av de 18 pasientene som utviklet viral resistens, oppsto 13 innen uke 48, 3 oppsto mellom uke 48 og uke 96, og 2 oppsto mellom uke 96 og uke 144 av behandlingen. Substitusjonene som fremkom var M184V/I (n = 17) og K65R (n = 5) i revers transkriptase og E92Q (n = 9), N155H (n = 5), Q148R (n = 3), T66I (n = 2) og T97A (n = 1) i integrase. Andre substitusjoner i integrase som forekom i tillegg til en primær INSTI-resistenssubstitusjon i enkelttilfeller, var H51Y, L68V, G140C, S153A, E157Q og G163R. De fleste pasientene som utviklet resistenssubstitusjoner mot elvitegravir, utviklet resistenssubstitusjoner mot både emtricitabin og elvitegravir. I fenotypiske analyser av isolater fra pasienter i resistensanalysepopulasjonen hadde 13 pasienter (31 %) hiv-1-isolater med redusert følsomhet overfor elvitegravir, 17 pasienter (40 %) hadde redusert følsomhet overfor emtricitabin og 2 pasienter (5 %) hadde redusert følsomhet overfor tenofovir.

I studie GS-US-236-0103 hadde 27 pasienter behandlet med Stribild hiv-1 med NNRTI-assosiert K103N-substitusjon i revers transkriptase ved baseline, og de hadde virologisk effekt (82 % ved uke 144) lik den samlede populasjonen (78 %) og ingen forekommende resistens mot elvitegravir, emtricitabin eller tenofovir i hiv-1.

Hos pasienter med virologisk suppressjon

Ingen forekommende resistens mot Stribild ble identifisert i kliniske studier av pasienter med virologisk suppressjon som byttet fra et regime som inneholdt en ritonavirforsterket proteasehemmer (PI+RTV) (studie GS-US-236-0115), en NNRTI (studie GS-US-236-0121) eller raltegravir (RAL) (studie GS-US-236-0123).

Tjue pasienter fra disse studiene som byttet til Stribild, hadde en NNRTI-assosiert K103N-substitusjon i sin historiske genotype før start av innledende antiretroviral behandling. Atten av disse 20 pasientene opprettholdt virologisk suppressjon gjennom 48 uker. På grunn av protokollbrudd ble to pasienter med historiske K103N-substitusjoner seponert tidlig med hiv-1 RNA < 50 kopier/ml.

Klinisk erfaring

Effekten av Stribild hos hiv-1-infiserte behandlingsnaive voksne pasienter er basert på analysene av 144-ukers data fra de 2 randomiserte, dobbeltblinde, aktivt kontrollert fase 3-studiene GS-US-236-0102 og GS-US-236-0103 (n = 1408). Effekten av Stribild hos hiv-1-infiserte voksne pasienter med virologisk suppressjon er basert på analysene av 48-ukers data fra to randomiserte, åpne studier (studiene GS-US-236-0115 og GS-US-236-0121) og en åpen studie med én gruppe (studien GS-US-236-0123) (n = 910, 628 fikk Stribild).

Behandlingsnaive hiv-1-infiserte voksne pasienter

I studie GS-US-236-0102 fikk antiretroviralt behandlingsnaive hiv-1-infiserte voksne pasienter behandling med Stribild én gang daglig eller en fast dosekombinasjon med EFV/FTC/tenofoviridisoprosil én gang daglig. I studie GS-US-236-0103 fikk antiretroviralt behandlingsnaive hiv-1-infiserte voksne pasienter behandling med Stribild én gang daglig eller ritonavirforsterket atazanavir (ATV/r) pluss fast dosekombinasjon av emtricitabin (FTC)/tenofoviridisoprosil. Den virologiske responsen ble evaluert i begge behandlingsarmene ved uke 48 i begge studiene. Virologisk respons ble definert som oppnåelse av upåvisbar viral belastning (< 50 hiv-1 RNA kopier/ml, snapshot-analyse).

Baseline karakteristikker og behandlingsutfall for både studie GS-US-236-0102 og GS-US-236-0103 er presentert i henholdsvis tabell 3 og 4.

Tabell 3: Demografiske og baseline kjennetegn hos antiretroviralt behandlingsnaive hiv-1-infiserte voksne pasienter i studie GS-US-236-0102 og GS-US-236-0103

	Studie GS-US-236-0102		Studie GS-US-236-0103	
	Stribild n = 348	EFV/FTC/ tenofoviridisoprosil n = 352	Stribild n = 353	ATV/r + FTC/ tenofoviridisoprosil n = 355
Demografiske kjennetegn				
Gjennomsnittsalder, år (område)	38,0 (18-67)		38,0 (19-72)	
Kjønn				
Mann	89 %		90 %	
Kvinne	11 %		10 %	
Etnisk tilhørighet				
Hvit	63 %		74 %	
Svart /afro-amerikaner	28 %		17 %	
Asiat	2 %		5 %	
Annet	7 %		4 %	

	Studie GS-US-236-0102		Studie GS-US-236-0103	
	Stribild n = 348	EFV/FTC/ tenofoviridisoproksil n = 352	Stribild n = 353	ATV/r + FTC/ tenofoviridisoproksil n = 355
Baseline sykdomskjennetegn^a				
Gjennomsnittsbaseline plasma hiv-1 RNA (område) log ₁₀ kopier/ml	4,8 (2,6-6,5)		4,8 (1,7-6,6)	
Prosentandel pasienter med viral belastning > 100 000 kopier/ml	33		40	
Gjennomsnittsbaseline CD4+ celleantall (område), x 10 ⁶ celler/l	386 (3-1348)		370 (5-1132)	
Prosentandel pasienter med CD4+ celleantall ≤ 200 celler/mm ³	13		13	

a Pasienter ble stratifisert ut ifra baseline hiv-1 RNA i begge studiene

Tabell 4: Virologiske resultater av randomisert behandling i studie GS-US-236-0102 og GS-US-236-0103 ved uke 48 (snapshot-analyse)^a og uke 144^b

	Uke 48				Uke 144			
	Studie GS-US-236-0102		Studie GS-US-236-0103		Studie GS-US-236-0102		Studie GS-US-236-0103	
	Stribild n = 348	EFV/ FTC/tenofoviridisoproksil n = 352	Stribild n = 353	ATV/r + FTC/ tenofoviridisoproksil n = 355	Stribild n = 348	EFV/ FTC/tenofoviridisoproksil n = 352	Stribild n = 353	ATV/r + FTC/ tenofoviridisoproksil n = 355
Virologisk effekt								
Hiv-1 RNA < 50 kopier/ml	88 %	84 %	90 %	87 %	80 %	75 %	78 %	75 %
Behandlingsforskjell	3,6 % (95 % KI = -1,6 %, 8,8 %)		3,0 % (95 % KI = -1,9 %, 7,8 %)		4,9 % (95 % KI = -1,3 %, 11,1 %)		3,1 % (95 % KI = -3,2 %, 9,4 %)	
Virologisk svikt^c	7 %	7 %	5 %	5 %	6 %	8 %	7 %	7 %
Ingen virologiske data ved uke 48- eller uke 144-vinduet								
Seponert studie-legemiddel pga. bivirkninger eller død ^d	3 %	5 %	3 %	5 %	6 %	8 %	6 %	8 %
Seponert studie-legemiddel av andre grunner og siste tilgjengelige hiv-1 RNA < 50 kopier/ml ^e	2 %	3 %	2 %	3 %	5 %	7 %	8 %	9 %
Manglende data i løpet av vindu, men tar studielegemiddel	0 %	0 %	0 %	0%	1 %	0 %	1 %	1 %

a Uke 48-vinduet er mellom dag 309 og 378 (inklusive).

b Uke 144-vinduet er mellom dag 967 og 1050 (inklusive).

c Inkluderer pasienter som hadde ≥ 50 kopier/ml i uke 48 eller uke 144-vinduet, pasienter som seponerte tidlig pga. mangel på eller tap av effekt, pasienter som seponerte av andre grunner enn bivirkninger, død eller mangel på eller tap av effekt og som på tidspunktet for seponering hadde en viral belastning på ≥ 50 kopier/ml.

d Inkluderer pasienter som seponerte pga. bivirkninger eller død på ethvert tidspunkt fra dag 1 gjennom hele tidsvinduet, hvis dette førte til ingen virologiske data om behandling i løpet av det spesifiserte vinduet.

e Inkluderer pasienter som seponerte av andre grunner enn bivirkninger, død eller mangel på eller tap av effekt, f.eks. tilbaketrukket samtykke, uteblitt fra oppfølging osv.

Stribild oppfylte ikke-inferioritetskriteriene ved å oppnå hiv-1 RNA < 50 kopier/ml sammenlignet med efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoprosil og sammenlignet med atazanavir/ritonavir + emtricitabin/tenofoviridisoprosil.

I studie GS-US-236-0102 var gjennomsnittlig økning i CD4+ celleantall fra baseline til uke 48 239 celler/mm³ hos pasienter behandlet med Stribild og 206 celler/mm³ hos pasienter behandlet med EFV/FTC/tenofoviridisoprosil. Ved uke 144 var gjennomsnittlig økning i CD4+-celleantall fra baseline 321 celler/mm³ hos pasienter behandlet med Stribild og 300 celler/mm³ hos pasienter behandlet med EFV/FTC/tenofoviridisoprosil. I studie GS-US-236-0103 var gjennomsnittlig økning i CD4+ celleantall fra baseline til uke 48 207 celler/mm³ hos pasienter behandlet med Stribild og 211 celler/mm³ hos pasienter behandlet med ATV/r+FTC/tenofoviridisoprosil. Ved uke 144 var gjennomsnittlig økning i CD4+-celleantall fra baseline 280 celler/mm³ hos pasienter behandlet med Stribild og 293 celler/mm³ hos pasienter behandlet med ATV/r+FTC/tenofoviridisoprosil.

Hiv-1-infiserte pasienter med virologisk suppresjon

I studien GS-US-236-0115 og studien GS-US-236-0121 måtte pasientene være i sitt første eller andre antiretrovirale regime uten tidligere virologisk svikt, uten pågående eller tidligere resistens mot de antiretrovirale komponentene i Stribild, og supprimert på en PI+RTV eller en NNRTI i kombinasjon med FTC/tenofoviridisoprosil (hiv-1 RNA < 50 kopier/ml) i minst seks måneder før screening. Pasientene ble randomisert i et 2:1-forhold til enten å bytte til Stribild eller fortsette med sitt baseline antiretrovirale regime (SBR, *stayed on baseline regimen*) i 48 uker. I studien GS-US-236-0115 var den virologiske effekten: Stribild 93,8 % (272 av 290 pasienter), SBR 87,1 % (121 av 139 pasienter). Gjennomsnittlig økning i CD4+ celleantall fra baseline til uke 48 var 40 celler/mm³ hos pasienter behandlet med Stribild og 32 celler/mm³ hos pasienter behandlet med PI+RTV+FTC/tenofoviridisoprosil. I studien GS-US-236-0121 var den virologiske effekten: Stribild 93,4 % (271 av 290 pasienter) og SBR 88,1 % (126 av 143 pasienter). Gjennomsnittlig økning i CD4+ celleantall fra baseline til uke 48 var 56 celler/mm³ hos pasienter behandlet med Stribild og 58 celler/mm³ hos pasienter behandlet med NNRTI+FTC/tenofoviridisoprosil.

I studien GS-US-236-0123 måtte pasientene tidligere bare ha fått RAL i kombinasjon med FTC/tenofoviridisoprosil som sitt første antiretrovirale regime i minst seks måneder. Pasientene måtte være stabilt supprimert i minst seks måneder før inklusjon i studien, ikke ha noen pågående eller tidligere resistens mot de antiretrovirale komponentene i Stribild og ha hiv-1 RNA < 50 kopier/ml ved screening. Alle de 48 pasientene som fikk minst én dose av Stribild, forble supprimert (hiv-1 RNA < 50 kopier/ml) ut uke 48. Gjennomsnittlig økning i CD4+ celleantall fra baseline til uke 48 var 23 celler/mm³.

Pediatrisk populasjon

Studier med Stribild

Effekten og sikkerheten til Stribild hos hiv-1-infiserte, behandlingsnaive pediatriske pasienter i alderen 12 til under 18 år er basert på analysene av 48-ukers data fra den åpne studien med en enkelt gruppe, GS-US-236-0112 (N = 50). Gjennomsnittlig alder var 15 år (12–17 år), 70 % var menn, 68 % svarte, 28 % asiatiske. Ved baseline var gjennomsnittlig plasma hiv-1 RNA 4,60 log₁₀ kopier/ml, gjennomsnittlig CD4+ celleantall 399 celler/mm³ (133–734) og gjennomsnittlig CD4+ % 20,9 % (4,5–41,1 %). Tjue prosent hadde baseline plasma hiv-1 RNA >100 000 kopier/ml.

Ved uke 48 hadde 44 av 50 (88 %) ungdommer behandlet med Stribild oppnådd hiv-1 RNA < 50 kopier/ml og 4 hadde oppnådd hiv-1 RNA ≥ 50 kopier/ml, 1 pasient seponerte studielegemidlet og 1 hadde ingen virologiske data ved uke 48. Gjennomsnittlig reduksjon i hiv-1 RNA var –3,16 log₁₀ kopier/ml, og gjennomsnittlig økning i CD4+ celleantall var 229 celler/mm³. Ingen forekommende resistens mot Stribild ble identifisert ved uke 48.

Studier med emtricitabin

Blant spedbarn og barn over 4 måneder hadde flesteparten av pasientene som fikk emtricitabin oppnådd eller opprettholdt komplett suppresjon av plasma hiv-1 RNA ved 48 uker (89 % oppnådde ≤ 400 kopier/ml og 77 % oppnådde ≤ 50 kopier/ml).

Studier med tenofovirdisoproksil

I studien GS-US-104-0321 ble 87 hiv-1-infiserte, behandlingserfarne pasienter i alderen 12 til < 18 år behandlet med tenofovirdisoproksil (n = 45) eller placebo (n = 42) i kombinasjon med et optimalisert bakgrunnsregime (OBR) i 48 uker. På grunn av begrensninger ved studien ble det ikke demonstrert en fordel ved tenofovirdisoproksil i forhold til placebo basert på plasma hiv-1 RNA-nivåer ved uke 24.

Hos pasienter som fikk behandling med tenofovirdisoproksil eller placebo, var gjennomsnittlig BMD Z-score for korsryggen -1,004 og -0,809, og gjennomsnittlig BMD Z-score for hele kroppen var henholdsvis -0,866 og -0,584 ved baseline. Gjennomsnittlige endringer ved uke 48 (slutten av dobbeltblindet fase) var -0,215 og -0,165 i BMD Z-score for korsryggen, og -0,254 og -0,179 i BMD Z-score for hele kroppen for henholdsvis tenofovirdisoproksil- og placebogruppen. Gjennomsnittlig grad av BMD-økning var mindre i tenofovirdisoproksilgruppen enn i placebogruppen. Ved uke 48 hadde seks ungdommer i tenofovirdisoproksilgruppen og én ungdom i placebogruppen signifikant redusert BMD for korsryggen (definert som > 4 % reduksjon). Blant 28 pasienter som fikk 96 ukers behandling med tenofovirdisoproksil, falt BMD Z-score med -0,341 for korsryggen og -0,458 for hele kroppen.

I studien GS-US-104-0352 ble 97 behandlingserfarne pasienter fra 2 til < 12 år med stabil virologisk suppresjon på regimer som inneholdt stavudin eller zidovudin, randomisert til enten å erstatte stavudin eller zidovudin med tenofovirdisoproksil (n = 48) eller å fortsette med opprinnelig regime (n = 49) i 48 uker. Ved uke 48 hadde 83 % av pasientene i gruppen behandlet med tenofovirdisoproksil og 92 % av pasientene i gruppen behandlet med stavudin eller zidovudin hiv-1 RNA-konsentrasjoner < 400 kopier/ml. Forskjellen i andelen pasienter som opprettholdt < 400 kopier/ml ved uke 48 skyldes hovedsaklig det høyere antallet seponeringer i gruppen behandlet med tenofovirdisoproksil. Når manglende data ble utelukket, hadde 91 % av pasientene i gruppen behandlet med tenofovirdisoproksil og 94 % av pasientene i gruppen behandlet med stavudin eller zidovudin hiv-1 RNA-konsentrasjoner < 400 kopier/ml ved uke 48.

Det har blitt rapportert redusert BMD hos pediatriske pasienter. Hos pasienter som fikk behandling med tenofovirdisoproksil, eller stavudin eller zidovudin, var gjennomsnittlig BMD Z-score for korsryggen -1,034 og -0,498, og gjennomsnittlig BMD Z-score for hele kroppen var henholdsvis -0,471 og -0,386 ved baseline. Gjennomsnittlige endringer ved uke 48 (slutten av randomisert fase) var 0,032 og 0,087 i BMD Z-score for korsryggen, og henholdsvis -0,184 og -0,027 i BMD Z-score for hele kroppen for gruppene tenofovirdisoproksil og stavudin eller zidovudin. Gjennomsnittlig grad av økt benmineraltetthet for korsryggen ved uke 48 var den samme for gruppen behandlet med tenofovirdisoproksil og gruppen behandlet med stavudin eller zidovudin. Total økt benmineraltetthet var mindre i gruppen behandlet med tenofovirdisoproksil enn i gruppen behandlet med stavudin eller zidovudin. En person behandlet med tenofovirdisoproksil og ingen personer behandlet med stavudin eller zidovudin hadde signifikant (> 4 %) BMD-reduksjon for korsryggen ved uke 48. BMD Z-score falt med -0,012 for korsryggen og med -0,338 for hele kroppen hos de 64 personene som ble behandlet med tenofovirdisoproksil i 96 uker. BMD Z-score ble ikke justert for høyde og vekt.

I studien GS-US-104-0352 seponerte åtte av 89 pediatriske pasienter (9,0 %) eksponert for tenofovirdisoproksil studielegemidlet på grunn av nyrebivirkninger. Fem forsøkspersoner (5,6 %) hadde laboratoriefunn som var klinisk forenlige med proksimal renal tubulopati, hvorav fire seponerte behandling med tenofovirdisoproksil (median eksponering for tenofovirdisoproksil 331 uker).

Sikkerheten og effekten til Stribild hos barn under 12 år har ikke blitt fastslått (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter oral administrering av Stribild sammen med mat hos hiv-1-infiserte pasienter ble maksimale plasmakonsentrasjoner observert 4 timer etter dosen for elvitegravir, 3 timer etter dosen for kobicistat,

3 timer etter dosen for emtricitabin og 2 timer for tenofovir etter den raske omdannelsen av tenofovirdisoproksil. Gjennomsnittlig steady state C_{max} , AUC_{tau} og C_{trough} (gjennomsnitt $\pm$ SD) etter gjentatte doser med Stribild hos hiv-1-infiserte pasienter var henholdsvis $1,7 \pm 0,39$ $\mu\text{g/ml}$, $23 \pm 7,5$ $\mu\text{g}\cdot\text{t/ml}$ og $0,45 \pm 0,26$ $\mu\text{g/ml}$ for elvitegravir, noe som gir en hemmerkvotient på ~ 10 (forholdet C_{trough} : proteinbindingsjustert IC_{95} for villtype hiv-1-virus). Tilsvarende gjennomsnittlig steady state C_{max} , AUC_{tau} og C_{trough} (gjennomsnitt $\pm$ SD) var $1,1 \pm 0,40$ $\mu\text{g/ml}$, $8,3 \pm 3,8$ $\mu\text{g}\cdot\text{t/ml}$ og $0,05 \pm 0,13$ $\mu\text{g/ml}$ for kobicistat, $1,9 \pm 0,5$ $\mu\text{g/ml}$, $13 \pm 4,5$ $\mu\text{g}\cdot\text{t/ml}$ og $0,14 \pm 0,25$ $\mu\text{g/ml}$ for emtricitabin, og $0,45 \pm 0,16$ $\mu\text{g/ml}$, $4,4 \pm 2,2$ $\mu\text{g}\cdot\text{t/ml}$ og $0,1 \pm 0,08$ $\mu\text{g/ml}$ for tenofovir.

I forhold til fastende tilstand resulterte administrering av Stribild sammen med et lett måltid (~ 373 kcal, 20 % fett) eller et fettriikt måltid (~ 800 kcal, 50 % fett) i økt eksponering for elvitegravir og tenofovir. For elvitegravir økte C_{max} og AUC henholdsvis 22 % og 36 % sammen med et lett måltid, og henholdsvis 56 % og 91 % med et fettriikt måltid. C_{max} og AUC for tenofovir økte henholdsvis 20 % og 25 % sammen med et lett måltid, mens C_{max} var upåvirket og AUC økte 25 % med et fettriikt måltid. Eksponeringen for kobicistat var upåvirket av et lett måltid, og selv om det var en beskjeden reduksjon på henholdsvis 24 % og 18 % i C_{max} og AUC med et fettriikt måltid, ble det ikke sett noen forskjell i den farmakoforsterkende effekten på elvitegravir. Eksponeringen for emtricitabin var upåvirket ved både et lett og et fettriikt måltid.

Distribusjon

Elvitegravir er 98-99 % bundet til humane plasmaproteiner og bindingen er uavhengig av legemiddelkonsentrasjonen i området 1 ng/ml til 1600 ng/ml. Gjennomsnittlig forhold mellom legemiddelkonsentrasjonen i plasma og blod var 1,37. Kobicistat er 97-98 % bundet til humane plasmaproteiner, og gjennomsnittlig forhold mellom legemiddelkonsentrasjonen i plasma og blod var 2.

Etter intravenøs administrasjon var distribusjonsvolumet til emtricitabin og tenofovir henholdsvis omtrent 1400 ml/kg og 800 ml/kg. Etter oral administrasjon av emtricitabin eller tenofovirdisoproksil fordeles emtricitabin og tenofovir i stor grad i hele kroppen. *In vitro* proteinbinding av emtricitabin til humane plasmaproteiner var < 4 % og uavhengig av konsentrasjon i området 0,02 til 200 $\mu\text{g/ml}$. Ved maksimal plasmakonsentrasjon var gjennomsnittlig forhold mellom legemiddelkonsentrasjonen i plasma og blod $\sim 1,0$ og gjennomsnittlig forhold mellom legemiddelkonsentrasjonen i sæd og plasma var $\sim 4,0$. *In vitro* proteinbinding av tenofovir til plasma- eller serumprotein var under henholdsvis 0,7 og 7,2 %, i tenofovirkonsentrasjonsområdet 0,01 til 25 $\mu\text{g/ml}$.

Biotransformasjon

Elvitegravir gjennomgår oksidativ metabolisme forårsaket av CYP3A (hovedsakelig), og glukuronidering forårsaket av UGT1A1/3-enzymet (i mindre grad). Etter oral administrering av forsterket [^{14}C]elvitegravir, var elvitegravir den dominerende substansen i plasma og representerte ~ 94 % av den sirkulerende radioaktiviteten. Aromatiske og alifatiske hydroksylerings- eller glukuronideringsmetabolitter er til stede i svært lave nivåer, viser betydelig lavere anti-hiv-aktivitet og bidrar ikke til den totale antivirale aktiviteten til elvitegravir.

Kobicistat metaboliseres ved CYP3A- og/eller CYP2D6-mediert oksidering og gjennomgår ikke glukuronidering. Etter peroral administrering av [^{14}C]kobicistat, kunne 99 % av sirkulerende radioaktivitet i plasma tilskrives uendret kobicistat.

In vitro-studier antyder at emtricitabin ikke er en hemmer av CYP450-enzymet hos mennesker. Etter administrering av [^{14}C]emtricitabin ble hele dosen gjenfunnet i urin (~ 86 %) og feces (~ 14 %). Tretten prosent av dosen ble gjenfunnet i urinen som tre antatte metabolitter. Biotransformasjonen av emtricitabin omfatter oksidering av tiolgruppen til 3'-sulfoksiddiastereomerer (~ 9 % av dosen) og konjugasjon med glukuronsyre til 2'-O-glukuronid (~ 4 % av dosen). Ingen andre metabolitter kunne identifiseres.

In vitro-studier har vist at verken tenofovirdisoprosil eller tenofovir er substrater for CYP450-enzymene. Tenofovir hemmet ikke legemiddelmetabolisme *in vitro* mediert av noen av de viktigste humane CYP450-isoformene som er involvert i biotransformasjonen av legemidler (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1 eller CYP1A1/2), ved betydelig høyere konsentrasjoner (omtrent 300 ganger høyere) enn de som ble sett *in vivo*. Tenofovirdisoprosil hadde ingen effekt på noen av CYP450-isoformene, bortsett fra CYP1A1/2, hvor det ble sett en liten (6 %) men statistisk signifikant reduksjon i metabolismen av et CYP1A1/2-substrat.

Eliminasjon

Etter oral administrering av [¹⁴C]elvitegravir/ritonavir ble 94,8 % av dosen gjenfunnet i feces, noe som samsvarer med den hepatobiliære eliminasjonen av elvitegravir; 6,7 % av den administrerte dosen ble gjenfunnet i urin. Median terminal plasmahalveringstid for elvitegravir etter administrering av Stribild er omtrent 12,9 timer.

Etter oral administrering av [¹⁴C]kobicistat ble henholdsvis 86 % og 8,2 % av dosen gjenfunnet i feces og urin. Median terminal plasmahalveringstid for kobicistat etter administrering av Stribild er omtrent 3,5 timer, og tilsvarende eksponering for kobicistat gir elvitegravir C_{trough} omtrent 10 ganger høyere enn proteinbindingsjustert IC_{95} for hiv-1-virus av villtype.

Emtricitabin utskilles hovedsakelig i nyrene med komplett gjenfinning av dosen oppnådd i urin (omtrent 86 %) og feces (omtrent 14 %). Tretten prosent av emtricitabindosen ble gjenfunnet i urinen som tre metabolitter. Systemisk clearance av emtricitabin var gjennomsnittlig 307 ml/min. Etter oral administrasjon er eliminasjonshalveringstiden av emtricitabin omtrent 10 timer.

Tenofovir utskilles hovedsakelig via nyrene både via filtrering og et aktivt tubulært transportsystem (human organisk aniontransportør [hOAT1]) med omtrent 70-80 % av dosen utskilt uendret i urinen etter intravenøs administrasjon. Tilsynelatende clearance av tenofovir var i gjennomsnitt omtrent 307 ml/min. Clearance via nyrene er estimert til å være omtrent 210 ml/min, som er mer enn den glomerulære filtrasjonshastigheten. Dette indikerer at aktiv tubulær sekresjon er en viktig del av eliminasjonen av tenofovir. Etter oral administrasjon er eliminasjonshalveringstiden for tenofovir omtrent 12 til 18 timer.

Eldre

Farmakokinetikken til elvitegravir, kobicistat, emtricitabin og tenofovir er ikke evaluert hos eldre (over 65 år).

Kjønn

Ingen klinisk viktige farmakokinetiske forskjeller på grunn av kjønn er identifisert for kobicistatforsterket elvitegravir, emtricitabin og tenofovirdisoprosil.

Etnisk tilhørighet

Ingen klinisk viktige farmakokinetiske forskjeller på grunn av etnisk tilhørighet er identifisert for kobicistatforsterket elvitegravir, emtricitabin og tenofovirdisoprosil.

Pediatrik populasjon

Eksponering for elvitegravir og tenofovir hos pediatriske pasienter i alderen 12 til < 18 år som fikk Stribild i GS-US-236-0112, var økt med henholdsvis 30 % og 37 %, sammenlignet med historiske kontrollgrupper av voksne. Eksponering for tenofovir lå i samme område som det som ble observert ved tenofovirdisoprosil-holdige regimer med forsterket proteasehemmer. Eksponeringer for kobicistat og emtricitabin hos pediatriske pasienter i alderen 12 til < 18 år var de samme som eksponeringer oppnådd hos voksne. Farmakokinetikken til elvitegravir eller kobicistat hos pediatriske pasienter <12 år er ikke fullstendig fastslått.

Nedsatt nyrefunksjon

En studie av farmakokinetikken til kobicistatforsterket elvitegravir ble utført med ikke-hiv-1-infiserte pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance under 30 ml/min). Det ble ikke observert klinisk relevante forskjeller i farmakokinetikken til elvitegravir eller kobicistat mellom pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon og friske forsøkspersoner. Det er ikke nødvendig å justere dosen av elvitegravir eller kobicistat hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Farmakokinetikken til emtricitabin og tenofovir er endret hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Pasienter med kreatininclearance under 50 ml/min eller med terminal nyresykdom som trenger dialyse, hadde økt C_{max} og AUC for emtricitabin og tenofovir (se pkt. 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

Både elvitegravir og kobicistat metaboliseres og elimineres hovedsakelig i leveren. En studie av farmakokinetikken til kobicistatforsterket elvitegravir ble utført med ikke-hiv-1-infiserte pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon. Det ble ikke observert klinisk relevante forskjeller i farmakokinetikken til elvitegravir eller kobicistat mellom pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon og friske forsøkspersoner. Det er ikke nødvendig å justere dosen av elvitegravir eller kobicistat hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon. Effekten av alvorlig nedsatt leverfunksjon på farmakokinetikken til elvitegravir eller kobicistat er ikke studert. Farmakokinetikken til emtricitabin er ikke studert hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Emtricitabin blir ikke signifikant metabolisert av leverenzymene, så en innvirkning av nedsatt leverfunksjon bør være begrenset. Klinisk relevante endringer i farmakokinetikken til tenofovir hos pasienter med nedsatt leverfunksjon ble ikke observert. Det er derfor ikke nødvendig å justere dosen av tenofoviridisoprosil hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Samtidig hepatitt B- og/eller C-virusinfeksjon

Farmakokinetikken til emtricitabin og tenofoviridisoprosil er ikke fullstendig evaluert hos pasienter med samtidig hepatitt B- og/eller C-virusinfeksjon. En begrenset mengde data fra populasjonsfarmakokinetiske analyser (n = 24) indikerer at samtidig hepatitt B- og/eller C-virusinfeksjon ikke hadde klinisk relevant effekt på eksponeringen for forsterket elvitegravir.

Graviditet og postpartum

De rapporterte resultatene fra en prospektiv studie (IMPAACT P1026s) viste at behandling med regimer som omfatter kobicistat og elvitegravir under graviditet gir lavere elvitegravir- og kobicistat-eksponeringer (tabell 5).

Tabell 5: Endringer i farmakokinetiske parametre fra IMPAACT P1026s-studien for elvitegravir og kobicistat hos kvinner som fikk regimer som omfattet kobicistat og elvitegravir under andre og tredje trimester av graviditeten sammenlignet med parede postpartum-data

Sammenligning med parede postpartum-data, n	Gj.sn. %-endring av elvitegravirs farmakokinetiske parametre ^a			Gj.sn. %-endring av kobicistats farmakokinetiske parametre ^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 = andre trimester; 3T = tredje trimester; PP = postpartum

a parede sammenligninger

b P < 0,10 sammenlignet med postpartum

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Elvitegravir var negativ i en bakteriell mutagenitetstest *in vitro* (Ames-test) og negativ i en *in vivo* mikronukleusanalyse hos rotter ved doser opptil 2000 mg/kg. I en *in vitro* kromosomavviktest var

elvitegravir negativ ved metabolsk aktivering. En tvetydig respons ble imidlertid observert uten aktivering.

Kobicistat var ikke mutagent eller klastogent i konvensjonelle gentoksiske analyser. *Ex vivo*-studier på kaniner og *in vivo*-studier på hunder antyder at kobicistat har et lavt potensiale for QT-forlengelse, og i liten grad kan forlenge PR-intervallet og redusere venstre ventrikkelfunksjon ved konsentrasjoner som er minst 11 ganger høyere enn den humane eksponeringen ved den anbefalte døgndosen på 150 mg. I en klinisk studie på 35 friske forsøkspersoner antydte ekkokardiografier utført ved baseline, etter 150 mg kobicistat én gang daglig i minst 15 dager, ingen klinisk signifikant endring i venstre ventrikkelfunksjon.

Studier av reproduksjonstoksisitet hos rotter og kaniner med kobicistat viste ingen effekt på parings-, fertilitets-, drektighets- eller fosterparametere. Økt postimplantasjonstap og redusert fostervekt ble imidlertid sett hos rotter i forbindelse med en betydelig reduksjon i maternal kroppsvekt ved 125 mg/kg/døgn.

Langvarige studier av oral karsinogenitet med elvitegravir og kobicistat viste ingen karsinogenitet hos mus og rotter.

Prekliniske data for emtricitabin indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet eller reproduksjons- og utviklingstoksisitet.

Prekliniske data for tenofovirdisoproksil indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, gentoksisitet, karsinogenitet eller reproduksjons- og utviklingstoksisitet. Funn i toksisitetstester ved gjentatt dosering til rotter, hunder og aper ved eksponeringsnivåer høyere enn eller tilsvarende kliniske eksponeringsnivåer og av mulig klinisk betydning, inkluderte nyre- og benforandringer og en reduksjon i serumfosfatkonsentrasjonen. Bentoksisitet ble diagnostisert som osteomalasi (aper) og redusert benmineralitet (rotter og hunder). Studier av reproduksjonstoksisitet hos rotter og kaniner viste ingen effekt på parings-, fertilitets-, drektighets- eller fosterparametere. Tenofovirdisoproksil reduserte imidlertid overlevelsesindeks og vekt til avkom i en peri-postnatal toksisitetsstudie ved doser som var maternalt toksiske.

Virkestoffene elvitegravir, kobicistat og tenofovirdisoproksil forblir i miljøet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Tablettkjerne

Krysskarmellosenatrium (E468)
Hydroksypropylcellulose (E463)
Laktose (som monohydrat)
Magnesiumstearat (E572)
Mikrokrystallinsk cellulose (E460)
Silikondioksid (E551)
Natriumlaurylsulfat

Filmdrasjering

Indigokarminaluminiumlakk (E132)
Makrogol 3350 (E1521)
Polvinylalkohol (delvis hydrolysert) (E1203)
Talkum (E553b)
Titandioksid (E171)
Gult jernoksid (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. Hold boksen tett lukket.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Boks av polyetylen med høy tetthet (HDPE) med barnesikret lukkeanordning av polypropylen som inneholder 30 filmdrasjerte tabletter og tørkemiddel av silikagel.

Følgende pakningsstørrelser finnes: kartong som inneholder 1 boks med 30 filmdrasjerte tabletter og kartong som inneholder 90 (3 bokser med 30) filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 24. mai 2013
Dato for siste fornyelse: 19. april 2018

10. OPPDATERINGSDATO

{MM/ÅÅÅÅ}

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE OG INDRE EMBALLASJE

MERKING PÅ BOKS OG ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Stribild 150 mg/150 mg/200 mg/245 mg filmdrasjerte tabletter
elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofoviridisoprosil

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 150 mg elvitegravir, 150 mg kobicistat, 200 mg emtricitabin og 245 mg tenofoviridisoprosil (tilsvarende 300 mg tenofoviridisoprosilfumarat eller 136 mg tenofovir).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose, se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmdrasjerte tabletter.
30 tabletter.

90 (3 bokser med 30) filmdrasjerte tabletter.
90 (3 bokser med 30) tabletter.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. Hold boksen tett lukket.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/830/001 30 filmdrasjerte tabletter
EU/1/13/830/002 90 (3 bokser med 30) filmdrasjerte tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Stribild [Kun på ytre emballasje]

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet. [Kun på ytre emballasje]

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC {nummer}
SN {nummer}
NN {nummer}
[Kun på ytre emballasje]

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Stribild 150 mg/150 mg/200 mg/245 mg filmdrasjerte tabletter elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofoviridisoproksil

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Stribild er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Stribild
3. Hvordan du bruker Stribild
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Stribild
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Stribild er og hva det brukes mot

Stribild inneholder fire virkestoffer:

- **elvitegravir**, et antiretroviralt legemiddel kjent som integrasehemmer
- **kobicistat**, en forsterker (*farmakokinetisk forsterker*) av effekten av elvitegravir
- **emtricitabin**, et antiretroviralt legemiddel kjent som nukleosid revers transkriptasehemmer (NRTI)
- **tenofoviridisoproksil**, et antiretroviralt legemiddel kjent som nukleotid revers transkriptasehemmer (NtRTI)

Stribild er et behandlingsopplegg med én tablett til behandling av infeksjon med humant immunsviktvirus (hiv) hos voksne.

Stribild blir også brukt til å behandle hiv-1-infisert ungdom i alderen 12 til under 18 år som veier minst 35 kg, og som allerede har blitt behandlet med andre hiv-legemidler som har gitt bivirkninger.

Stribild reduserer mengden av hiv i kroppen din. Dette vil forbedre immunsystemet ditt og redusere risikoen for utvikling av sykdommer som kan forbindes med hiv-infeksjon.

2. Hva du må vite før du bruker Stribild

Bruk ikke Stribild

- **Dersom du er allergisk overfor elvitegravir, kobicistat, emtricitabin, tenofovir, tenofoviridisoproksil** eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6 i dette pakningsvedlegget).
- Dersom du stanset behandling med et legemiddel som inneholdt **tenofoviridisoproksil** etter anvisning fra lege pga. problemer med nyrefunksjonen din.
- **Dersom du tar noen av disse legemidlene:**
 - **alfuzosin** (brukes til å behandle forstørret prostata)
 - **amiodaron, kinidin** (brukes til å korrigere uregelmessig hjerterytme)

- **dabigatran** (brukes til å forebygge og behandle blodpropp)
- **karbamazepin, fenobarbital, fenytoin** (brukes til å forhindre krampeanfall/epileptiske anfall)
- **rifampicin** (brukes til å forhindre og behandle tuberkulose og andre infeksjoner)
- **dihydroergotamin, ergotamin, ergometrin** (brukes til å behandle migrene)
- **cisaprid** (brukes til å behandle visse mageproblemer)
- **johannesurt** (*Hypericum perforatum*) et urtemiddel som brukes mot depresjon og angst eller midler som inneholder dette
- **lovastatin, simvastatin** (brukes til å senke kolesterol i blodet)
- **pimozid, lurasidon** (brukes til å behandle unormale tanker eller følelser)
- **sildenafil** (brukes til å behandle pulmonal arteriell hypertensjon – en lungesykdom som gjør det vanskelig å puste)
- **midazolam** som tas gjennom munnen, **triazolam** (brukes mot søvnproblemer og/eller for å lindre angst)

→ Dersom noe av dette er tilfelle for deg, bør du ikke ta Stribild, og du bør informere lege omgående.

Advarsler og forsiktighetsregler

Du må følges opp av legen din mens du tar Stribild.

Dette legemidlet er ikke en kur mot hiv-infeksjon. Mens du tar Stribild kan du fortsatt utvikle infeksjoner eller andre sykdommer forbundet med hiv-infeksjon.

Snakk med lege før du bruker Stribild:

- **Dersom du har nyreproblemer,** eller har hatt nyreproblemer, eller hvis prøver har vist problemer med nyrene dine. Legen vil gjøre en grundig vurdering om hvorvidt du skal behandles med Stribild.

Stribild kan påvirke nyrene. Før du begynner behandlingen vil legen din be om blodprøver for å vurdere nyrefunksjonen din. Legen din vil også be om blodprøver i løpet av behandlingen for å overvåke nyrene dine.

Stribild tas vanligvis ikke sammen med andre legemidler som kan skade nyrene (se Andre legemidler og Stribild). Dersom dette er uunngåelig, vil legen din undersøke nyrefunksjonen oftere.

- **Dersom du har osteoporose,** har en historikk med benbrudd eller har benproblemer.

Benproblemer (uttrykt som vedvarende eller forverrede bensmerter og noen ganger med benbrudd som resultat) kan også inntreffe grunnet skade på nyrenes tubulære celler (se avsnitt 4, *Mulige bivirkninger*). Si det til legen din dersom du har bensmerter eller benbrudd.

Tenofovirdisoproksil kan også forårsake tap av benmasse.

Alt i alt er det usikkert hvilken effekt tenofovirdisoproksil har på langsiktig benhelse og fremtidig risiko for benbrudd hos barn og voksne pasienter.

- **Dersom du har leverproblemer eller tidligere har hatt leversykdommer, inkludert hepatitt.** Pasienter med leversykdommer, inkludert kronisk hepatitt B eller C, som behandles med antiretrovirale midler, har høyere risiko for alvorlige og potensielt dødelige leverkomplikasjoner. Hvis du har en hepatitt B-infeksjon, vil legen din vurdere nøye hvilket behandlingsregime som er det beste for deg.

Hvis du har hepatitt B-infeksjon, kan leverproblemene bli verre etter at du slutter å ta Stribild. Det er viktig at du ikke slutter å ta Stribild uten å snakke med legen din: se avsnitt 3, Ikke avbryt behandling med Stribild.

- **Dersom du er over 65 år.** Bruk av Stribild er ikke studert hos pasienter over 65 år. Hvis du er eldre enn dette og foreskrives Stribild, vil legen din følge deg nøye opp.

→ **Dersom noe av dette er tilfelle for deg, må du snakke med lege før du tar Stribild.**

Mens du bruker Stribild

Når du begynner å bruke Stribild, må du se etter:

- alle **tegn på betennelse eller infeksjon**
- **skjelettproblemer**

→ **Dersom du legger merke til noen av disse symptomene, må du omgående snakke med legen din.**

Barn og ungdom

Ikke gi dette legemidlet til barn under 12 år. Bruk av Stribild hos barn under 12 år som veier mindre enn 35 kg er ikke studert.

Andre legemidler og Stribild

Det er noen legemidler som aldri skal brukes sammen med Stribild.

Disse er oppført ovenfor under overskriften ”Bruk ikke Stribild – Dersom du tar noen av disse legemidlene”.

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler. Stribild kan innvirke på andre legemidler. Som en følge av dette kan mengden av Stribild eller andre legemidler i blodet ditt påvirkes. Dette kan hindre medisinene dine fra å virke skikkelig, eller kan gjøre bivirkninger verre. I noen tilfeller kan det være nødvendig at legen justerer dosen din eller kontrollerer blodnivåene dine.

Det er spesielt viktig å snakke med legen din hvis du bruker noen av de følgende:

- **andre legemidler som inneholder:**
 - **tenofovirdisoproksil**
 - **tenofoviralafenamid**
 - **lamivudin**
 - **adefovirdipivoksil**
- **legemidler som kan skade nyrene dine, for eksempel:**
 - aminoglykosider (som streptomycin, neomycin og gentamicin), vankomycin (mot bakterielle infeksjoner)
 - foscarnet, ganciklovir, cidofovir (mot virusinfeksjoner)
 - amfotericin B, pentamidin (mot soppinfeksjoner)
 - interleukin-2, også kalt aldesleukin (til behandling av kreft)
 - ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs, for å lindre ben- eller muskelsmerter)

Det er også viktig å informere legen din hvis du bruker noen av følgende typer legemidler:

- **soppmidler**, brukt til å behandle soppinfeksjoner, som:
 - ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, flukonazol og posakonazol

- **antivirale midler**, brukt til å behandle hepatitt C-infeksjon:
 - ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir og sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir
- **antibiotika**, brukt til å behandle bakterielle infeksjoner inkludert tuberkulose, som inneholder:
 - rifabutin, klaritromycin eller telitromycin
- **antidepressiva**, brukes til å behandle depresjon:
 - legemidler som inneholder trazodon eller escitalopram
- **sedativa og hypnotika**, brukes til å behandle angst:
 - buspiron, klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam og zolpidem
- **immunsuppressiva**, brukt til å kontrollere kroppens immunrespons etter transplantasjon, som:
 - ciklosporin, sirolimus eller tacrolimus
- **kortikosteroider**, inkludert:
 - betametason, budesonid, flutikason, mometason, prednison og triamcinolon.

Disse legemidlene brukes til å behandle allergier, astma, inflammatoriske tarmsykdommer, betennelsestilstander i hud, øyne, ledd og muskler og andre betennelsestilstander. Disse legemidlene tas vanligvis gjennom munnen, ved inhalasjon, ved injeksjon eller ved påføring på hud eller øyne. Dersom du ikke kan bruke andre legemidler mot disse tilstandene, skal disse legemidlene kun brukes etter en medisinsk vurdering og under tett oppfølging av legen din, for å følge med på om du får bivirkninger av kortikosteroider
- **legemidler som brukes til å behandle diabetes:**
 - metformin
- **p-piller**, brukes til å forhindre graviditet
- **legemidler mot erekttil dysfunksjon**, brukt til å behandle impotens, som:
 - sildenafil, tadalafil og vardenafil
- **hjerteredisiner**, som:
 - digoksin, disopyramid, flekainid, lidokain, meksilitin, propafenon, metoprolol, timolol, amlodipin, diltiazem, felodipin, nikardipin, nifedipin og verapamil
- **legemidler som brukes til å behandle pulmonal arteriell hypertensjon:**
 - bosentan
- **antikoagulanter**, brukt til å forebygge og behandle blodpropp, som:
 - warfarin, edoksaban, apiksaban og rivaroksaban
- **bronkodilatorer**, brukes til å behandle astma og andre lungerelaterte problemer:
 - salmeterol
- **kolesterolsenkende medisiner**, som:
 - rosuvastatin, atorvastatin, pravastatin, fluvastatin og pitavastatin
- **legemidler som brukes til å behandle urinsyregikt:**
 - kolkisin
- **blodplatehemmere**, brukt til å redusere risikoen for blodpropp, som:
 - klopidoogrel
- **legemidler eller kosttilskudd som inneholder mineraler (som magnesium, aluminium, kalsium, jern, sink), som:**
 - mineraltilskudd, vitaminer (inkludert multivitamin), syrenøytraliserende midler og avføringsmidler

→ Dersom du tar legemidler, kosttilskudd, syrenøytraliserende midler eller avføringsmidler som inneholder mineraler (som magnesium, aluminium, kalsium, jern, sink), ta dem minst 4 timer før eller minst 4 timer etter Stribild.

→ **Informér legen din hvis du bruker noen av disse eller andre legemidler.** Ikke avslutt behandlingen uten først å kontakte legen din.

Graviditet og amming

Snakk lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

- **Informér legen din omgående hvis du blir gravid, tror du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.** Gravide kvinner bør ikke ta Stribild. Mengden av dette legemidlet i blodet ditt kan bli redusert under graviditeten, noe som vil medføre at det ikke fungerer ordentlig.
- **Bruk sikker prevensjon** mens du tar Stribild.
- **Du må ikke amme under behandling med Stribild.** Dette er fordi noen av virkestoffene i dette legemidlet går over i morsmelk hos mennesker.
- Kvinner som er hiv-smittet anbefales å ikke amme, da hiv-infeksjonen kan overføres til barnet via morsmelk.
- Hvis du ammer eller vurderer å amme, **bør du snakke med legen så snart som mulig.**

Kjøring og bruk av maskiner

Stribild kan forårsake svimmelhet, tretthet og søvnløshet. Hvis du blir påvirket når du bruker Stribild, må du ikke kjøre bil eller bruke verktøy eller maskiner.

Stribild inneholder laktose

Dersom legen din har fortalt deg at du har intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

Stribild inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som “natriumfritt”.

3. Hvordan du bruker Stribild

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen for voksne og ungdom i alderen 12 til under 18 år som veier minst 35 kg er:

- **En tablett hver dag tatt gjennom munnen med mat.** Tabletten skal ikke tygges, knuses eller deles.

Ta alltid den dosen legen din anbefaler. Dette er for å være sikker på at legemidlet er så effektivt som mulig og for å redusere utviklingen av resistens mot behandlingen. Du må ikke endre dosen, med mindre legen din ber deg om det.

Dersom du tar legemidler, kosttilskudd, syrenøytraliserende midler eller avføringsmidler som inneholder mineraler (som magnesium, aluminium, kalsium, jern, sink), må du ta dem minst 4 timer før eller minst 4 timer etter Stribild.

Dersom du tar for mye av Stribild

Dersom du ved et uhell tar mer enn den anbefalte dosen med Stribild, kan du ha økt risiko for å få mulige bivirkninger av dette legemidlet (se avsnitt 4, Mulige bivirkninger).

Kontakt legen din eller nærmeste legevakt umiddelbart for råd. Ta med deg boksen med tablettene, slik at du lett kan beskrive hva du har tatt.

Dersom du har glemt å ta Stribild

Det er viktig at du ikke går glipp av noen doser med Stribild.

Om du går glipp av en dose:

- **og du oppdager det innen 18 timer** etter tidspunktet du vanligvis tar Stribild, må du ta tablettene så raskt som mulig. Ta alltid tablettene sammen med mat. Ta så neste dose som vanlig.
- **og du oppdager det mer enn 18 timer** etter tidspunktet du vanligvis tar Stribild, må du ikke ta den glemte dosen. Vent, og ta så neste dose til vanlig tid sammen med mat.

Hvis du kaster opp innen 1 time etter at du har tatt Stribild, tar du en ny tablett sammen med mat.

Ikke avbryt behandling med Stribild

Ikke avbryt behandling med Stribild uten å snakke med legen din. Avbrutt behandling med Stribild kan virke sterkt inn på din respons på senere behandling. Hvis behandlingen med Stribild avbrytes, uansett grunn, må du snakke med lege før du begynner å ta Stribild-tabletter igjen.

Når lageret ditt av Stribild begynner å bli lavt, må du skaffe mer fra lege eller apotek. Dette er svært viktig fordi virusmengden kan begynne å øke hvis man avbryter behandlingen, selv i kort tid. Sykdommen kan da bli vanskeligere å behandle.

Hvis du har hiv-infeksjon og hepatitt B, er det spesielt viktig at du ikke avslutter Stribild-behandlingen uten først å ha diskutert dette med legen din. Det kan være nødvendig med regelmessige blodprøver i flere måneder etter avsluttet behandling. Hos enkelte pasienter med fremskreden leversykdom eller cirrhose er det ikke anbefalt å avslutte behandlingen ettersom dette kan føre til en forverring av din hepatitt, som kan være livstruende.

→ **Informér legen din omgående** om nye eller uvanlige symptomer du legger merke til etter avsluttet behandling, spesielt med hensyn til symptomer som normalt er forbundet med din hepatitt B-infeksjon (for eksempel gulaktig farge på huden eller det hvite i øynene, mørk "tefarget" urin, lys avføring, manglende appetitt i flere dager eller mer, kvalme eller oppkast eller smerter i mageregionen).

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Behandling av hiv kan føre til en vektøkning og en økning av lipid (fett) og glukose nivåene i blodet. Disse er delvis knyttet til forbedringen av helsetilstanden og livsstil. Økningen i lipider (fett) kan i noen tilfeller være forårsaket av hiv-legemidlene. Legen din vil ta prøver for å undersøke om du får slike endringer.

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Ved behandling av hiv-infeksjon er det ikke alltid mulig å vite om noen av følgende bivirkninger er forårsaket av Stribild eller av andre legemidler som du tar samtidig, eller av selve hiv-sykdommen.

Mulige alvorlige bivirkninger: informer lege omgående

- **Melkesyreacidose** (for mye melkesyre i blodet) er en sjelden, men potensielt livstruende bivirkning av enkelte legemidler mot hiv. Melkesyreacidose forekommer oftere hos kvinner – spesielt hvis de er overvektige, og hos personer med leversykdom. Følgende kan være tegn på melkesyreacidose:
 - dyp, hurtig pusting
 - tretthet eller døsighet
 - kvalme, oppkast
 - magesmerter

→ **Dersom du tror du har melkesyreacidose, må du informere lege omgående.**

- **Alle tegn på betennelse eller infeksjon.** Hos noen pasienter med fremskreden hiv-infeksjon (AIDS) og tidligere opportunistiske infeksjoner (infeksjoner som forekommer hos personer med et svakt immunsystem) kan tegn og symptomer på betennelse fra tidligere infeksjoner forekomme like etter at hiv-behandling er påbegynt. Man tror at disse symptomene skyldes en forbedring av kroppens immunrespons, noe som gjør at kroppen kan bekjempe infeksjoner som kan ha vært til stede uten klare symptomer. I tillegg til de opportunistiske infeksjonene, kan autoimmune forstyrrelser (en tilstand som forekommer når immunsystemet angriper friskt kroppsvev) også forekomme etter at du begynner å ta legemidler for å behandle hiv-infeksjon. Autoimmune forstyrrelser kan forekomme flere måneder etter at behandlingen har startet. Hvis du merker noen symptomer på infeksjon eller andre symptomer som muskelsvakhet, svakhet som begynner i hender og føtter og som deretter sprer seg mot overkroppen, hjertebank, skjelving eller hyperaktivitet, må du informere legen din omgående for å få nødvendig behandling.
- **Dersom du merker symptomer på betennelse eller infeksjon, må du informere legen din omgående**

Svært vanlige bivirkninger:

(kan ramme minst 1 av 10 behandlede pasienter)

- diaré
- oppkast
- kvalme
- svakhetsfølelse
- hodepine, svimmelhet
- hudutslett

Tester kan også vise:

- redusert mengde fosfat i blodet ditt
- økning i kreatinkinasenivået i blodet, som kan føre til muskelsmerter og svakhet

Vanlige bivirkninger

(kan ramme 1 til 10 av 100 behandlede pasienter)

- nedsatt appetitt
- søvnproblemer (*insomnia*), unormale drømmer
- smerter, magesmerter
- fordøyelsesbesvær som fører til ubehag etter måltider (*dyspepsi*)
- oppblåsthet
- forstoppelse, tarmgass (*flatulens*)
- utslett (inkludert røde flekker og steder, iblant med blemmer eller hevelser i huden), som kan være allergisk reaksjon, kløe, endret hudfarge, inkludert mørkere hudflekker
- andre allergiske reaksjoner
- tretthet
- tap av benmasse

Tester kan også vise:

- lavt antall hvite blodlegemer (som kan gjøre deg mer mottakelig for infeksjoner)
- økt mengde sukker, fettsyrer (*triglyserider*), bilirubin i blodet ditt
- problemer med lever og bukspyttkjertel
- økt nivå av kreatinin i blodet

Mindre vanlige bivirkninger

(kan ramme opptil 1 av 100 behandlede pasienter)

- selvmordstanker og selvmordsforsøk (hos pasienter som tidligere har hatt depresjon eller psykiske problemer), depresjon
- ryggsmerte forårsaket av nyreproblemer, inkludert nyresvikt. Legen din kan ta blodprøver for å se om nyrene dine fungerer ordentlig
- skade på tubuliceller i nyrene

- hevelser i ansikt, lepper, tunge eller hals
- smerter i magen forårsaket av betennelse i bukspyttkjertelen (*pankreatitt*)
- nedbrytning av muskler, muskelsmerter eller -svakhet

Tester kan også vise:

- anemi (lavt antall røde blodlegemer)
- nedsatt nivå av kalium i blodet
- endringer i urinen

Sjeldne bivirkninger

(kan ramme opptil 1 av 1000 behandlede pasienter)

- melkesyreacidose (se Mulige alvorlige bivirkninger: informer lege omgående)
- gul hud eller gule øyne, kløe, eller smerter i magen som forårsakes av betennelse i leveren (*hepatitt*)
- fettlever
- betennelse i nyrene (*nefritt*)
- store mengder urin og tørstetsfølelse (*nefroge diabetes insipidus*)
- oppmykning av benbygning (med skjelettsmerter og noen ganger med benbrudd som resultat)

Nedbrytning av muskler, mykere knokler (med bensmerter og noen ganger med benbrudd som resultat), muskelsmerter, muskelsvakhet og lavere innhold av kalium eller fosfat i blodet kan forekomme på grunn av skade på tubuliceller i nyrene.

→ **Rådfør deg med lege dersom noen av bivirkningene blir alvorlige**

Andre mulige bivirkninger som kan forekomme ved hiv-behandling

Hyppigheten av følgende bivirkninger er ikke kjent (frekvens kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

- **Skjelettproblemer.** Noen pasienter som tar antiretrovirale kombinasjonslegemidler som Stribild, kan utvikle en bensykdom kalt *osteonekrose* (benvevet dør som en følge av manglende blodforsyning til skjelettet). Bruk av denne typen legemiddel over lang tid, bruk av kortikosteroider, inntak av alkohol, et svært svakt immunsystem og overvekt kan være noen av risikofaktorene for å utvikle denne sykdommen. Tegn på osteonekrose er:
 - stive ledd
 - leddsmertor (spesielt i hofter, knær og skuldre)
 - bevegelsesbesvær

Andre bivirkninger hos barn

- Det er svært vanlig at barn som får emtricitabin får endret hudfarge, inkludert
 - mørkere hudflekker
- Det er vanlig at barn får lavt antall røde blodlegemer (anemi).
 - dette kan gjøre at barnet blir trett eller får pusteproblemer

→ **Dersom du merker noen av disse symptomene, må du informere legen din.**

→ **Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.**

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Stribild

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på boksen og esken etter {Utløpsdato}. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. Hold boksen tett lukket.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Stribild

Virkestoffer er elvitegravir, kobicistat, emtricitabin og tenofovirdisoprosil. Hver filmdrasjerte Stribild-tablett inneholder 150 mg elvitegravir, 150 mg kobicistat, 200 mg emtricitabin og 245 mg tenofovirdisoprosil (tilsvarende 300 mg tenofovirdisoprosilfumarat eller 136 mg tenofovir).

Andre innholdsstoffer er

Tablettkjerne:

Krysskarmellosenatrium (E468), hydroksypropylcellulose (E463), laktosemonohydrat, magnesiumstearat (E572), mikrokrySTALLinsk cellulose (E460), silikondioksid (E551), natriumlaurylsulfat.

Filmdrasjering:

Indigokarminaluminiumlakk (E132), makrogol 3350 (E1521), polyvinylalkohol (delvis hydrolysert) (E1203), talkum (E553b), titandioksid (E171) og gult jernoksid (E172).

Hvordan Stribild ser ut og innholdet i pakningen

Stribild filmdrasjerte tabletter er grønne, kapselformede tabletter som på den ene siden er stemplet med merket "GSI" og på den andre siden har tallet "1" i en firkant. Stribild leveres i bokser med 30 tabletter (med tørkemiddel av silikagel som skal oppbevares i boksen for å beskytte tablettenes). Tørkemidlet av silikagel er oppbevart i en egen pose eller beholder og skal ikke svelges.

Følgende pakningsstørrelser finnes: kartong som inneholder 1 boks med 30 filmdrasjerte tabletter og 90 (3 bokser med 30) filmdrasjerte tabletter. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert <{MM/ÅÅÅÅ}> <{måned ÅÅÅÅ}>

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

VEDLEGG IV

VITENSKAPELIGE KONKLUSJONER OG GRUNNLAG FOR ENDRING I VILKÅRENE FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN(E)

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapportene(e) (PSUR) for kobicistat / elvitegravir / emtricitabin / tenofoviridisoprosil har PRAC kommet fram til følgende konklusjoner:

Basert på tilgjengelige data om beintetthetsreduksjon fra kliniske studier, litteratur, spontane rapporter og med tanke på en plausibel virkningsmekanisme, anser PRAC at en årsakssammenheng mellom kobicistat / elvitegravir / emtricitabin / tenofoviridisoprosil og benmineraltetthet er minst en rimelig mulighet. PRAC vurderer det også slik at gjeldende advarsel/forholdsregel om effekter på bein bør styrkes ytterligere. PRAC konkluderte med at produktinformasjonen til legemidler som inneholder kobicistat / elvitegravir / emtricitabin / tenofoviridisoprosil, skal endres i samsvar med dette

Etter å ha gjennomgått PRACs anbefaling er CHMP enig med PRACs generelle konklusjoner og grunnlag for anbefaling.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for kobicistat / elvitegravir / emtricitabin / tenofoviridisoprosil mener CHMP at nytte-/risikoforholdet for legemidler som inneholder kobicistat / elvitegravir / emtricitabin / tenofoviridisoprosil er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CHMP anbefaler å endre vilkårene for markedsføringstillatelsen(e).