

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Stribild 150 mg/150 mg/200 mg/245 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller 150 mg elvitegravir, 150 mg kobicistat, 200 mg emtricitabin och 245 mg tenofovirdisoproxil (motsvarande 300 mg tenofovirdisoproxilfumarat eller 136 mg tenofovir).

Hjälpämne med känd effekt

Varje tablett innehåller 10,4 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Gröna kapselformade, filmdragerade tabletter med dimensionerna 20 mm x 10 mm, präglade på ena sidan med "GSI" och på andra sidan med siffran "1" omgiven av en fyrkantig ruta.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Stribild är avsett för behandling av infektion med humant immunbristvirus-1 (hiv-1) för vuxna som är 18 år och äldre och som inte behandlats med antiretrovirala medel tidigare eller som är infekterade med hiv-1 utan några kända mutationer som förknippas med resistens mot någon av de tre antiretrovirala komponenterna i Stribild (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.1).

Stribild är även avsett för behandling av hiv-1-infektion hos ungdomar från 12 till < 18 år med en kroppsvikt ≥ 35 kg som är infekterade med hiv-1 utan några kända mutationer som förknippas med resistens mot någon av de tre antiretrovirala komponenterna i Stribild och som har drabbats av toxiciteter vilket utesluter användning av andra regimer som inte innehåller tenofovirdisoproxil (TDF) (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Terapi bör initieras av läkare med erfarenhet av behandling av hiv-infektion.

Dosering

Vuxna och ungdomar från 12 år och uppåt som väger minst 35 kg: En tablett dagligen med mat.

Om en patient missar en dos av Stribild inom 18 timmar efter den tidpunkt då den vanligtvis tas, ska patienten ta Stribild tillsammans med föda så snart som möjligt och fortsätta enligt det normala doseringsschemat. Om en patient missar en dos av Stribild med mer än 18 timmar och det snart är dags att ta nästa dos, ska patienten inte ta den missade dosen utan bara fortsätta enligt det vanliga doseringsschemat.

Om patienten kräks inom 1 timme efter att ha tagit Stribild, ska en ny tablett tas.

Särskilda populationer

Äldre

Data saknas för att ge en dosrekommendation för patienter över 65 år (se avsnitt 4.4 och 5.1). Stribild ska ges med försiktighet till äldre patienter (se avsnitt 4.4).

Vuxna med nedsatt njurfunktion

Stribild ska inte initieras hos patienter med kreatininclearance under 70 ml/min (se avsnitt 4.4 och 5.2). Se avsnitt 4.4 avseende initiering av Stribild hos patienter med kreatininclearance under 90 ml/min.

Stribild ska sättas ut om kreatininclearance sjunker till under 50 ml/min vid behandling med Stribild eftersom justering av dosintervallet krävs för emtricitabin och tenofovirdisoproxil och detta inte kan uppnås med tabletten med fast doskombination (se avsnitt 4.4 och 5.2). Se avsnitt 4.4 avseende patienter med kreatininclearance som sjunker till under 70 ml/min under behandling med Stribild.

Pediatrika patienter med nedsatt njurfunktion

Användning av Stribild rekommenderas inte för pediatrika patienter under 18 års ålder med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4).

Nedsatt leverfunktion

Stribild kan ges utan dosjustering hos patienter med lätt (Child-Pugh klass A) eller måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B). Stribild har inte studerats hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C), och för dessa patienter rekommenderas därför inte Stribild (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Om behandlingen med Stribild sätts ut hos patienter med samtidig infektion med hiv och hepatit B-virus (HBV), ska dessa patienter övervakas noggrant avseende exacerbation av hepatit (se avsnitt 4.4).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Stribild för barn under 12 års ålder eller med en kroppsvikt < 35 kg har inte fastställts (se avsnitt 5.2).

Administreringssätt

Stribild ska tas oralt en gång dagligen, tillsammans med föda (se avsnitt 5.2). Den filmdragerade tabletten får inte tuggas eller krossas.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Patienter för vilka behandlingen med tenofovirdisoproxil tidigare har satts ut på grund av njurtoxicitet, oavsett om effekterna har upphört eller inte efter utsättandet.

Samtidig administrering av läkemedel som är högggradigt beroende av CYP3A för clearance och för vilka förhöjda plasmakoncentrationer är associerade med allvarliga och/eller livshotande händelser, är kontraindicerad. Därför ska Stribild inte administreras samtidigt med läkemedel såsom följande (se avsnitt 4.5):

- alfa 1-adrenoreceptorantagonister: alfuzosin
- antiarytmika: amiodaron, kinidin
- ergotderivat: dihydroergotamin, ergometrin, ergotamin
- preparat som stimulerar gastrointestinal motilitet: cisaprid
- HMG-CoA-reduktashämmare: lovastatin, simvastatin
- neuroleptika/antipsykotika: pimozid, lurasidon

- PDE-5-hämmare: sildenafil för behandlingen av pulmonell arteriell hypertension
- sedativa/hypnotika: oralt administrerat midazolam, triazolam

Samtidig administrering av läkemedel som är starka inducerare av CYP3A är kontraindicerad på grund av risken för förlust av virologiskt svar och eventuell resistens mot Stribild. Därför ska Stribild inte ges samtidigt med läkemedel såsom följande (se avsnitt 4.5):

- antiepileptika: karbamazepin, fenobarbital, fenytoin
- antimykobakteriella läkemedel: rifampicin
- naturläkemedel: johannesört (*Hypericum perforatum*)

Samtidig administrering med dabigatranetexilat, ett P glykoprotein (P gp)-substrat, är kontraindicerat (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Effekter på njurar och skelett hos vuxna

Effekter på njurarna

Emtricitabin och tenofovir utsöndras huvudsakligen via njurarna genom en kombination av glomerulär filtration och aktiv tubulär sekretion. Njursvikt, nedsatt njurfunktion, förhöjt kreatinin, hypofosfatemi och proximal tubulopati (inklusive Fanconis syndrom) har rapporterats vid användning av tenofovirdisoproxil (se avsnitt 4.8).

Det finns för närvarande otillräckliga data för att fastställa om samtidig administrering av tenofovirdisoproxil och kobicistat är förknippad med en större risk för njurbiverkningar jämfört med behandlingar som inkluderar tenofovirdisoproxil utan kobicistat.

Patienter för vilka behandlingen med tenofovirdisoproxil tidigare har satts ut på grund av njurtoxicitet, oavsett om effekterna har upphört eller inte efter utsättandet, ska inte behandlas med Stribild (se avsnitt 4.3).

Övervakning av njurfunktionen

Innan behandling med Stribild initieras

Kreatininclearance bör beräknas och att uringlukos och urinprotein bör fastställas för alla patienter. Stribild ska inte initieras hos patienter med kreatininclearance < 70 ml/min. Det rekommenderas att Stribild inte initieras hos patienter med kreatininclearance < 90 ml/min om det inte, efter genomgång av tillgängliga behandlingsalternativ, anses att Stribild är den behandling som föredras för den enskilda patienten.

Under behandling med Stribild

Kreatininclearance, serumfosfat, uringlukos och urinprotein bör kontrolleras var fjärde vecka under det första året och därefter var tredje månad vid behandling med Stribild. Hos patienter som löper risk att utveckla nedsatt njurfunktion krävs tätare kontroll av njurfunktionen övervägas.

Kobicistat hämmar den tubulära sekretionen av kreatinin och kan leda till små ökningar av serumkreatinin och små minskningar av kreatininclearance (se avsnitt 4.8). Patienter med en bekräftad ökning av serumkreatinin på mer än 26,5 µmol/l (0,3 mg/dl) från baslinjen bör kontrolleras noggrant avseende njursäkerhet.

Se även under Samtidig administrering av andra läkemedel nedan

Behandlingsåtgärder vid njurfunktionspåverkan

Om serumfosfatvärdet är < 0,48 mmol/l (1,5 mg/dl) eller om kreatininclearance minskat till < 70 ml/min bör njurfunktionen utvärderas på nytt inom en vecka, liksom mätning av blodglukos, blodkalium och uringlukos (se avsnitt 4.8). Det rekommenderas att Stribild sätts ut hos patienter med kreatininclearance som sjunker till under < 70 ml/min under behandling om inte den eventuella nyttan

av den här kombinationen av antiretrovirala komponenter för den enskilda patienten anses uppväga de eventuella riskerna för fortsatt behandling. Man bör också överväga att avbryta behandlingen med Stribild vid fortskridande försämring av njurfunktionen när ingen annan orsak har identifierats.

Stribild ska sättas ut hos patienter med bekräftad kreatininclearance som sjunker till < 50 ml/min (eftersom de justeringar av dosintervallet som krävs inte är möjliga vid användning av den här tabletten med fast doskombination) eller vid serumfosfatsänkning till $< 0,32$ mmol/l (1,0 mg/dl) (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Effekter på skelettet

Skelettabnormiteter såsom osteomalaci, som kan manifesteras sig som ihållande eller förvärrad skelettsmärta och som vid sällsynta tillfällen kan bidra till frakturer, kan associeras med tenofovirdisoproxil-inducerad proximal njurtubulopati (se avsnitt 4.8).

I fas 3-studien GS-US-236-0103 bedömdes BMD i en icke-randomiserad delgrupp med 120 patienter (gruppen som fick Stribild $n = 54$; gruppen som fick ritonavir-boostat atazanavir (ATV/r) plus emtricitabin(FTC)/tenofovirdisoproxil $n = 66$). Genomsnittlig procentuell minskning av BMD från baslinjen till vecka 144 i gruppen som fick Stribild var jämförbar med ATV/r+FTC/tenofovirdisoproxil-gruppen i ländryggraden ($-1,43$ % jämfört med $-3,68$ %) och i höften ($-2,83$ % jämfört med $-3,77$ %). I fas 3-studierna GS-US-236-0102 och GS-US-236-0103 fick 27 patienter (3,9 %) i gruppen som fick Stribild, 8 patienter (2,3 %) i gruppen som fick efavirenz (EFV)/FTC/tenofovirdisoproxil och 19 patienter (5,4 %) i gruppen som fick ATV/r+FTC/tenofovirdisoproxi skelettfrakturer.

En minskning av skelettets bentäthet (BMD) har observerats med tenofovirdisoproxil hos patienter med hiv- eller hepatit B-infektion, i randomiserade, kontrollerade, kliniska prövningar som pågått i upp till 144 veckor. Denna minskade bentäthet förbättrades i allmänhet efter avslutad behandling

I andra studier (prospektiva och tvärstudier) förekom de mest uttalade minskningarna av BMD hos patienter som behandlats med tenofovirdisoproxil som en del av en regim som innehöll en boostrad proteashämmare. Sammantaget, med tanke på de skelettabnormiteter som associerades med tenofovirdisoproxil och begränsningarna med långtidsdata på effekten av tenofovirdisoproxil på benhälsa och frakturrisik ska alternativa behandlingsregimer övervägas för patienter med osteoporos eller med frakturer i anamnesen.

Om skelettabnormitet misstänks eller påvisas bör lämplig specialist konsulteras.

Effekter på njurar och skelett i den pediatriiska populationen

Det finns oklarheter förknippade med långtidseffekterna av tenofovirdisoproxil på skelett och njurtoxicitet. Dessutom kan inte njurtoxicitetens reversibilitet fullständigt säkerställas. Därför rekommenderas ett tvärvetenskapligt angreppssätt för att för varje enskilt fall göra en korrekt balanserad avvägning av nytta/risk-förhållandet, fastställa lämplig övervakning under behandlingen (inklusive beslut om avbruten behandling) och överväga behovet av komplement.

Effekter på njurarna

Biverkningar på njurarna som överensstämmer med proximal renal tubulopati har rapporterats för hiv-1-infekterade pediatriiska patienter med en ålder på 2 till < 12 år i en klinisk studie av tenofovirdisoproxil (GS-US-104-0352) (se avsnitt 4.8 och 5.1).

Övervakning av njurfunktionen

Njurfunktionen (kreatininclearance och uringlukos och urinprotein) bör utvärderas innan behandling sätts in, och kreatininclearance, serumfosfat, uringlukos och urinprotein bör övervakas under behandlingen på samma sätt som för hiv-1-infekterade vuxna (se ovan).

Behandlingsåtgärder vid njurfunktionspåverkan

Om serumfosfatvärdet bekräftas vara < 0,96 mmol/l (3,0 mg/dl) hos någon pediatrik patient som får Stribild bör njurfunktionen utvärderas på nytt inom en vecka, liksom mätning av blodglukos, blodkalium och uringlukos (se avsnitt 4.8, proximal tubulopati). Vid misstanke om eller påvisade störningar i njurfunktionen bör nefrolog konsulteras för att överväga avbruten behandling. Man bör också överväga att avbryta behandlingen med Stribild vid fortskridande försämring av njurfunktionen när ingen annan orsak har identifierats. Liksom för vuxna patienter ska ungdomar med en bekräftad ökning av serumkreatinin från baslinjen som överstiger 26,5 µmol/l (0,3 mg/dl) övervakas noga avseende njursäkerheten (se ovan).

Samtidig administrering och risk för njurtoxicitet

Samma rekommendationer som för vuxna (se Samtidig administrering av andra läkemedel nedan).

Nedsatt njurfunktion

Användning av Stribild rekommenderas inte för pediatrika patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2). Behandling med Stribild bör inte påbörjas för pediatrika patienter med nedsatt njurfunktion och bör avbrytas för pediatrika patienter som utvecklar nedsatt njurfunktion under behandlingen med Stribild.

Effekter på skelettet

Tenofovirdisoproxil kan orsaka en minskning av BMD. Vilka effekter tenofovirdisoproxilassocierade förändringar av BMD har på skeletthälsa och framtida risk för frakturer är ovissa (se avsnitt 5.1).

I en klinisk studie av hiv-1-infekterade behandlingsnaiva patienter med en ålder på 12 till < 18 år (n=50) observerades små minskningar i Z-värde för BMD efter behandling med Stribild (se avsnitt 4.8).

Om skelettanomaliteter påvisas eller misstänks hos pediatrika patienter bör endokrinolog och/eller nefrolog konsulteras.

Patienter med samtidig infektion med hiv och hepatit B- eller C-virus

Patienter med kronisk hepatit B eller C som behandlas med antiretroviral terapi löper ökad risk för svåra och potentiellt dödliga leverbiverkningar.

Läkare ska konsultera aktuella riktlinjer för hiv-behandling för optimal behandling av hiv-infektion hos patienter med samtidig infektion med hepatit B-virus (HBV).

Om patienten får samtidig antiviral terapi för hepatit B eller C, se produktresumén för dessa läkemedel. Stribild ska inte ges samtidigt med andra läkemedel som innehåller tenofovirdisoproxil, lamivudin eller adefovirdipivoxil som används för behandling av hepatit B-virusinfektion.

Utsättande av behandling med Stribild hos patienter med samtidig hiv- och HBV-infektion kan vara associerad med svåra akuta exacerbationer av hepatit. Patienter med samtidig hiv- och HBV-infektion som avbryter behandling med Stribild ska övervakas noggrant med både kliniska och laboriemässiga kontroller åtminstone under kommande månader efter avslutad behandling. Vid behov kan det vara motiverat att sätta in hepatit B-behandling. Hos patienter med framskriden leversjukdom eller cirros rekommenderas inte utsättande av behandling eftersom hepatitexacerbation efter behandling kan leda till leverdekomensation.

Leversjukdom

Stribilds säkerhet och effekt hos patienter med signifikanta underliggande leversjukdomar har inte fastställts. Emtricitabins farmakokinetik har inte studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion. Elvitegravirs, kobicistats och tenofovirs farmakokinetik har studerats hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion. Stribild har inte studerats hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion

(Child-Pugh klass C). Ingen dosjustering av Stribild krävs hos patienter med lätt (Child-Pugh klass A) eller måttligt (Child-Pugh klass B) nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Hos patienter med tidigare leverdysfunktion, inklusive kronisk aktiv hepatit, finns en ökad frekvens av störningar i leverfunktionen under antiretroviral kombinationsterapi (CART) och dessa patienter bör övervakas på sedvanligt sätt. Vid tecken på förvärrad leversjukdom hos dessa patienter måste uppehåll eller utsättande av behandlingen övervägas.

Vikt och metabola parametrar

Viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet kan förekomma under antiretroviral behandling. Sådana förändringar kan delvis ha samband med sjukdomskontroll och livsstil. Vad gäller lipider finns det i vissa fall belägg för en behandlingseffekt medan det inte finns några starka belägg för ett samband mellan viktökning och någon viss behandling. Beträffande övervakning av lipider och glukos i blodet hänvisas till etablerade riktlinjer för hiv-behandling. Lipidrubbingar ska behandlas på ett kliniskt lämpligt sätt.

Mitokondriell dysfunktion efter exponering *in utero*

Nukleos(t)idanaloger kan i varierande grad påverka mitokondriell funktion, vilket är mest uttalat med stavudin, didanosin och zidovudin. Man har rapporterat mitokondriell dysfunktion hos hiv-negativa spädbarn som exponerats för nukleosidanaloger *in utero* och/eller postnalt; dessa har främst avsett behandling med regimer innehållande zidovudin. De väsentligaste biverkningarna som rapporterats är hematologiska rubbningar (anemi, neutropeni) och metabola rubbningar (hyperlaktatemi, hyperlipasemi). Dessa biverkningar har ofta varit övergående. Några sent uppträdande neurologiska rubbningar har rapporterats som sällsynta (ökad tonus, kramper, onormalt beteende). Om sådana neurologiska rubbningar är övergående eller permanenta är för närvarande okänt. Dessa fynd ska övervägas för alla barn som *in utero* exponerats för nukleos(t)idanaloger och som uppvisar allvarliga kliniska fynd av okänd etiologi, i synnerhet neurologiska fynd. Dessa fynd påverkar inte aktuella nationella rekommendationer avseende antiretroviral terapi till gravida kvinnor för att förhindra vertikal överföring av hiv.

Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-infekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av CART, kan en inflammatorisk reaktion på asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska patogener uppstå och orsaka allvarliga kliniska tillstånd eller förvärra symtom. Vanligtvis har sådana reaktioner observerats inom de första veckorna eller månaderna efter insättande av CART. Relevanta exempel inkluderar cytomegalovirus-retinit, generella och/eller fokala mykobakteriella infektioner och *Pneumocystis jirovecii* pneumoni. Varje symtom på inflammation ska utredas och behandling påbörjas vid behov.

Autoimmuna sjukdomar (t.ex. Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats förekomma i miljöer med immunreakivering, men den rapporterade tiden till debut varierar mer och dessa händelser kan uppkomma många månader efter att behandling satts in.

Opportunistiska infektioner

Patienter som får Stribild eller någon annan antiretroviral behandling kan fortsätta att utveckla opportunistiska infektioner och andra komplikationer av en hiv-infektion och bör därför kvarstå under noggrann klinisk observation av läkare med erfarenhet av behandling av patienter med hiv-relaterade sjukdomar.

Osteonekros

Även om etiologin anses vara beroende av flera faktorer (inklusive kortikosteroid-användning, alkoholkonsumtion, svår immunsuppression, högre kroppsmasseindex), så har fall av osteonekros rapporterats, främst hos patienter med framskriden hiv-sjukdom och/eller långvarig exponering för

CART. Patienter ska rådats att söka läkare ifall de får ledvärk, stelhet i lederna eller svårighet att röra sig.

Samtidig administrering av andra läkemedel

Stribild är avsett att användas som en komplett behandling av hiv-1-infektion och får inte administreras tillsammans med andra antiretrovirala produkter (se avsnitt 4.5).

Stribild ska inte ges samtidigt med andra läkemedel som innehåller tenofovirdisoproxil, lamivudin eller adefovirdipivoxil som används för behandling av hepatit B-virusinfektion, eller andra läkemedel som innehåller tenofoviralafenamid.

Samtidig användning med nefrotoxiska läkemedel

Användning av Stribild bör undvikas vid samtidig eller nyligen genomförd behandling med något nefrotoxiskt läkemedel, t.ex. aminoglykosider, amfotericin B, foskarnet, ganciklovir, pentamidin, vancomycin, cidofovir eller interleukin-2 (även kallad aldesleukin) (se avsnitt 4.5). Om samtidig användning av Stribild och nefrotoxiska medel inte kan undvikas måste njurfunktionen övervakas varje vecka.

Fall av akut njursvikt efter insättande av hög dos eller flera icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID) har rapporterats hos patienter som behandlas med tenofovirdisoproxil och som har riskfaktorer för njurdysfunktion. Om Stribild administreras samtidigt med ett NSAID bör njurfunktionen övervakas på ett adekvat sätt.

Krav på preventivmedel

Kvinnliga patienter i fertil ålder ska använda antingen ett hormonellt preventivmedel som innehåller minst 30 µg etinylöstradiol och som innehåller drospirenon eller norgestimat som gestagen eller använda en alternativ, tillförlitlig preventivmetod (se avsnitt 4.5 och 4.6). Användningen av Stribild och orala antikonceptionsmedel som innehåller andra gestagener ska undvikas (se avsnitt 4.5). Plasmakoncentrationerna av drospirenon förväntas öka efter samtidig administrering med Stribild och klinisk övervakning rekommenderas på grund av risken för hyperkalemi (se avsnitt 4.5).

Användning med vissa antivirala medel mot hepatit C

Samtidig administrering av tenofovirdisoproxil med ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir har visats höja plasmakoncentrationer av tenofovir, särskilt när de använts tillsammans med en hiv-behandling som innehåller tenofovirdisoproxil och en farmakokinetisk förstärkare (ritonavir eller kobicistat). Säkerheten för tenofovirdisoproxil i samband med ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir och en farmakokinetisk förstärkare har inte fastställts. De eventuella riskerna och fördelarna som är associerade med samtidig administrering av ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir med Stribild bör tas under övervägande, särskilt för patienter med förhöjd risk för njurdysfunktion. Patienter som får Stribild samtidigt med ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir ska övervakas med avseende på biverkningar relaterade till tenofovirdisoproxil.

Äldre

Det finns begränsade data om Stribild hos patienter över 65 år. Det är mer sannolikt att äldre patienter har nedsatt njurfunktion, och försiktighet bör därför iaktas vid behandling av äldre patienter med Stribild.

Graviditet

Behandling med kobicistat och elvitegravir under graviditetens andra och tredje trimester har visats föranleda en lägre exponering för elvitegravir (se avsnitt 5.2). Kobicistatnivåerna minskar och ger eventuellt inte tillräcklig boosting. Den avsevärda minskningen av elvitegravirexponering kan vara förenat med virologisk svikt och en ökad risk för överföring av HIV-infektion från modern till barnet.

Därför ska behandlingen med Stribild inte påbörjas under graviditet och kvinnor som blir gravida under behandling med Stribild ska byta till en alternativ behandling (se avsnitt 4.6).

Hjälpämnen

Stribild innehåller laktosmonohydrat. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Eftersom Stribild innehåller elvitegravir, kobicistat, emtricitabin och tenofovirdisoproxil, kan interaktioner som setts med dessa aktiva substanser också inträffa med Stribild. Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna. Stribild är avsett att användas som en komplett behandling av hiv-1-infektion och får inte administreras tillsammans med andra antiretrovirala läkemedel. Således finns ingen information om interaktioner med andra antiretrovirala läkemedel (t.ex. proteashämmare och icke-nukleosida omvända transkriptashämmare) (se avsnitt 4.4). Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Kobicistat är en kraftig mekanismbaserad CYP3A-hämmare och ett CYP3A-substrat. Kobicistat är också en svag CYP2D6-hämmare och metaboliseras, i mindre utsträckning, av CYP2D6. De transportörer som kobicistat hämmar omfattar P-gp, BCRP, OATP1B1 och OATP1B3.

Samtidig administrering av Stribild med läkemedel som primärt metaboliseras av CYP3A eller CYP2D6, eller som är substrat till Pgp, BCRP, OATP1B1 eller OATP1B3 kan leda till ökade plasmakoncentrationer av dessa läkemedel, vilket kan öka eller förlänga deras terapeutiska effekt och biverkningar (se Kontraindicerad samtidig användning och avsnitt 4.3). Samtidig administrering av Stribild med läkemedel som har en eller flera aktiva metaboliter som bildas av CYP3A kan leda till minskade plasmakoncentrationer av dessa aktiva metaboliter.

Samtidig administrering av Stribild med läkemedel som hämmar CYP3A kan minska clearance av kobicistat och leda till ökade plasmakoncentrationer av kobicistat.

Elvitegravir är en modest inducerare och har potential att inducera CYP2C9 och/eller inducerbara UGT-enzym, och som sådan kan den minska plasmakoncentrationen av substrat för dessa enzymer. Elvitegravir metaboliseras av CYP3A och, i mindre omfattning, av UGT1A1. Läkemedel som inducerar CYP3A-aktivitet förväntas öka clearance av elvitegravir och leda till minskade plasmakoncentrationer av elvitegravir, vilket kan innebära att Stribild förlorar sin terapeutiska effekt och till resistensutveckling (se Kontraindicerad samtidig användning och avsnitt 4.3).

Kontraindicerad samtidig användning

Samtidig administrering av Stribild och vissa läkemedel som i huvudsak metaboliseras av CYP3A kan leda till ökade plasmakoncentrationer av dessa läkemedel, vilket förknippas med risk för allvarliga och/eller livshotande reaktioner som perifer vasospasm eller ischemi (t.ex. dihydroergotamin, ergotamin, ergometrin) eller myopati, inklusive rabdomyolys (t.ex. simvastatin, lovastatin) eller förlängd eller ökad sedering eller andningsdepression (t.ex. midazolam [oralt administrerat] eller triazolam). Samtidig administrering av Stribild och andra läkemedel som primärt metaboliseras av CYP3A, t.ex. amiodaron, kinidin, cisaprid, pimoqid, lurasidon, alfuzosin och sildenafil för pulmonell arteriell hypertension är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Samtidig administrering av Stribild och vissa läkemedel som inducerar CYP3A, som johannesört (*Hypericum perforatum*), rifampicin, karbamazepin, fenobarbital och fenytoin, kan leda till signifikant minskade plasmakoncentrationer av kobicistat och elvitegravir, vilket kan leda till förlust av terapeutisk effekt och resistensutveckling (se avsnitt 4.3).

Samtidig användning rekommenderas inte

Läkemedel som elimineras via njurarna

Eftersom emtricitabin och tenofovir elimineras främst via njurarna kan samtidig administrering av Stribild och läkemedel som sätter ned njurfunktionen eller konkurrerar om aktiv tubulär sekretion (t.ex. cidofovir) höja serumkoncentrationerna av emtricitabin, tenofovir och/eller de samtidigt administrerade läkemedlen.

Användning av Stribild bör undvikas vid samtidig eller nyligen genomförd behandling med nefrotoxiska läkemedel. Några exempel inkluderar men är inte begränsade till aminoglykosider, amfotericin B, foskarnet, ganciklovir, pentamidin, vankomycin, cidofovir och interleukin-2 (även kallat aldesleukin).

Övriga interaktioner

Interaktioner mellan komponenterna i Stribild och potenta läkemedel som administreras samtidigt visas i tabell 1 nedan (ökning visas som "↑", minskning som "↓", oförändrat som "↔"). De interaktioner som beskrivs är baserade på studier utförda med komponenterna i Stribild som enskilda preparat och/eller i kombination, eller är möjliga läkemedelsinteraktioner som kan uppkomma med Stribild.

Tabell 1: Interaktioner mellan de enskilda komponenterna i Stribild och andra läkemedel

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedels-koncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Rekommendation avseende samtidig administrering med Stribild
INFEKTIONSLÄKEMEDEL		
Antimykotika		
Ketokonazol (200 mg två gånger dagligen)/Elvitegravir (150 mg en gång dagligen) ²	Elvitegravir: AUC: ↑ 48 % C _{min} : ↑ 67 % C _{max} : ↔ Koncentrationerna av ketokonazol och/eller kobicistat kan öka vid samtidig administrering av Stribild.	Vid administrering med Stribild ska den maximala dagliga dosen ketokonazol inte överstiga 200 mg per dag. Försiktighet är befogad och klinisk övervakning rekommenderas vid samtidig administrering.
Itrakonazol ³ Vorikonazol ³ Posakonazol ³ Flukonazol	Interaktion har inte studerats med någon av komponenterna i Stribild. Koncentrationerna av itraconazol, flukonazol och posakonazol kan vara förhöjda vid samtidig administrering med kobicistat. Koncentrationerna av vorikonazol kan öka eller minska vid samtidig administrering av Stribild.	Klinisk övervakning ska ske vid samtidig administrering med Stribild. Vid administrering med Stribild ska den maximala dagliga dosen av itraconazol inte överstiga 200 mg per dag. En bedömning av nytta-/riskkvoten rekommenderas för att motivera användning av vorikonazol med Stribild.

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedels-koncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Rekommendation avseende samtidig administrering med Stribild
Antimykobakteriella medel		
Rifabutin (150 mg varannan dag)/Elvitegravir (150 mg en gång dagligen)/Kobicistat (150 mg en gång dagligen)	Samtidig administrering av rifabutin, en potent CYP3A-inducerare, kan signifikant minska plasmakoncentrationerna av kobicistat och elvitegravir, vilket kan leda till förlust av terapeutisk effekt och resistensutveckling. 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 och rifabutin rekommenderas inte. Om kombinationen är nödvändig, är den rekommenderade dosen rifabutin 150 mg 3 gånger i vecka på bestämda dagar (t.ex. måndag-onsdag-fredag). Ökad kontroll av biverkningar som förknippas med rifabutin, t.ex. neutropeni och uveit, är befogad på grund av en väntad ökning av exponering för desacetyl-rifabutin. Ytterligare dosreduktion av rifabutin har inte studerats. Kom ihåg att dosen 150 mg två gånger i veckan kanske inte ger en optimal exponering för rifabutin och således kan leda till en risk för rifamycinresistens och behandlingssvikt.
Antivirala medel mot hepatit C-virus (HCV)		
Ledipasvir/Sofosbuvir	Interaktion har inte studerats med Stribild. Samtidig administrering med Stribild kan leda till ökad exponering för tenofovir.	Ökade plasmakoncentrationer av tenofovir på grund av samtidig administrering av Stribild och ledipasvir/sofosbuvir kan öka förekomst av biverkningar relaterade till tenofovirdisoproxil, inklusive störningar i njurfunktionen. Säkerheten för tenofovirdisoproxil vid användning med ledipasvir/sofosbuvir och en farmakokinetisk förstärkare (t.ex. kobicistat) har inte fastställts. Kombinationen bör användas med försiktighet med täta kontroller av njurfunktionen, om andra alternativ inte är tillgängliga (se avsnitt 4.4).
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg en gång dagligen) + Elvitegravir/Kobicistat (150 mg/150 mg en gång dagligen)	Observerat: Ledipasvir: AUC: ↑ 78 % C_{min}: ↑ 91 % C_{max}: ↑ 63 % Sofosbuvir: AUC: ↑ 36 % C_{min}: N/A C_{max}: ↑ 33 % GS-331007⁵: AUC: ↑ 44 % C_{min}: ↑ 53 % C_{max}: ↑ 33 % Elvitegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 36 % C_{max}: ↔ Kobicistat: AUC: ↑ 59 % C_{min}: ↑ 325 % C_{max}: ↔	

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedels-koncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Rekommendation avseende samtidig administrering med Stribild
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg en gång dagligen) + Elvitegravir/Kobicistat/Emtricitabin/Tenofovirdisproxil (150 mg/150 mg/200 mg/245 mg en gång dagligen)	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 %	Ökade plasmakoncentrationer av tenofovir på grund av samtidig administrering av Stribild och sofosbuvir/velpatasvir kan öka förekomst av biverkningar relaterade till tenofovirdisproxil, inklusive störningar i njurfunktionen. Säkerheten för tenofovirdisproxil vid användning med sofosbuvir/velpatasvir och en farmakokinetisk förstärkare (t.ex. kobicistat) har inte fastställts. Kombinationen bör användas med försiktighet med täta kontroller av njurfunktionen (se avsnitt 4.4).

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedels-koncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Rekommendation avseende samtidig administrering med Stribild
Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg en gång dagligen) ⁶ + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg en gång dagligen) ⁷	Samtidig administrering med Stribild kan leda till ökad exponering för tenofovir. Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 39 % C_{max}: ↑ 48 % C_{min}: ↑ 47 %	Ökade plasmakoncentrationer av tenofovir på grund av samtidig administrering av Stribild och sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir kan öka förekomst av biverkningar relaterade till tenofovirdisoproxil, inklusive störningar i njurfunktionen. Säkerheten för tenofovirdisoproxil vid användning med sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir och en farmakokinetisk förstärkare (t.ex. kobicistat) har inte fastställts. Kombinationen bör användas med försiktighet med täta kontroller av njurfunktionen (se avsnitt 4.4).
Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg en gång dagligen) ⁶ + Elvitegravir/Kobicistat (150 mg/150 mg en gång dagligen) ⁸	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 27 % C_{min}: N/A GS-331007⁵: AUC: ↑ 43 % C_{max}: ↔ C_{min}: N/A Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 46 % Voxilaprevir: AUC: ↑ 171 % C_{max}: ↑ 92 % C_{min}: ↑ 350 % Elvitegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 32 % Kobicistat: AUC: ↑ 50 % C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 250 %	

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedels-koncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Rekommendation avseende samtidig administrering med Stribild
Nukleosida omvänt transkriptashämmare (NRTI)		
Didanosin	Samtidig administrering av tenofovirdisoproxil med didanosin resulterar i att den systemiska exponeringen för didanosin ökar med 40–60 %.	Samtidig administrering av Stribild och didanosin rekommenderas inte. Ökad systemisk exponering för didanosin kan öka risken för didanosinrelaterade biverkningar. Sällsynta fall av pankreatit och laktacidosis, ibland dödliga, har rapporterats. Samtidig administrering av tenofovirdisoproxil och didanosin med en daglig dos på 400 mg har associerats med en signifikant sänkning av CD4-cellet, möjligen på grund av en intracellulär interaktion som ökar mängden fosforylerat (dvs. aktivt) didanosin. En sänkt dos på 250 mg didanosin given samtidigt med tenofovirdisoproxil har associerats med rapporter om höga frekvenser av virologisk terapivikt för flera testade kombinationer av hiv-1-infektionsbehandling. Vid insättning av Stribild hos patienter som tidigare tagit didanosin, eller vid utsättning av Stribild och byte till behandling som inkluderar didanosin, kan det dock förekomma en kort period med mätbara nivåer av didanosin och tenofovir i plasma.
Makrolidantibiotika		
Klaritromycin	Interaktion har inte studerats med någon av komponenterna i Stribild. Koncentrationerna av klaritromycin och/eller kobicistat kan förändras vid samtidig administrering av Stribild.	Ingen dosjustering krävs för klaritromycin hos patienter med normal njurfunktion eller lätt nedsatt njurfunktion (ClCr 60–90 ml/min). Klinisk övervakning rekommenderas för patienter med ClCr < 90 ml/min. För patienter med ClCr < 60 ml/min bör alternativa antibakteriella preparat övervägas.
Telitromycin	Interaktion har inte studerats med någon av komponenterna i Stribild. Koncentrationerna av telitromycin och/eller kobicistat kan förändras vid samtidig administrering av Stribild.	Klinisk övervakning rekommenderas vid samtidig administrering av Stribild.

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedels- koncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Rekommendation avseende samtidig administrering med Stribild
GLUKOKORTIKOIDER		
Kortikosteroider		
Kortikosteroider som främst metaboliseras av CYP3A (inklusive betametason, budesonid, flutikason, mometason, prednison, triamkinolon).	Interaktion har inte studerats med någon av komponenterna i Stribild. Plasmakoncentrationer av dessa läkemedel kan öka när de administreras samtidigt med Stribild, vilket leder till minskade serumkoncentrationer av kortisol.	Samtidig användning av Stribild och kortikosteroider som metaboliseras av CYP3A (t.ex. flutikasonpropionat eller andra inhalerade eller nasala kortikosteroider) kan öka risken för uppkomst av systemiska kortikosteroideffekter, inklusive Cushings syndrom och binjrehämning. Samtidig administrering med CYP3A-metaboliserade kortikosteroider rekommenderas inte såvida inte den möjliga nyttan för patienten uppväger risken och om så är fallet ska patienter övervakas avseende systemiska kortikosteroideffekter. Alternativa kortikosteroider som är mindre beroende av CYP3A-metabolism, t.ex. beklometason för intranasal eller inhalationsanvändning, ska beaktas, särskilt vid långvarig användning. För samtidig, kutan administrering av kortikosteroider som är känsliga för CYP3A-hämning, se kortikosteroidens forskrivningsinformation för tillstånd eller användningar som ökar dess systemiska absorption.

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedels-koncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Rekommendation avseende samtidig administrering med Stribild
LÄKEMEDEL eller KOSTTILLSKOTT SOM INNEHÅLLER POLYVALENTA KATJONER (t.ex. Mg, Al, Ca, Fe, Zn)		
Antacid suspensioner som innehåller magnesium/aluminium (20 ml enkel dos)/Elvitegravir (50 mg enkel dos)/Ritonavir (100 mg enkel dos)	Elvitegravir (antacid suspension efter ± 2 timmar): AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Elvitegravir (samtidig administrering): AUC: ↓ 45 % C_{min}: ↓ 41 % C_{max}: ↓ 47 % Plasmakoncentrationerna av elvitegravir är lägre med antacida på grund av lokal komplexbildning i magtarmkanalen och inte på grund av förändringar av gastriskt pH.	Administrering av Stribild och administrering av antacida, läkemedel eller kosttillskott som innehåller polyvalenta katjoner bör ske med minst 4 timmars mellanrum. För information om andra syrareducerade preparat (t.ex. H₂-receptorantagonister och protonpumpshämmare), se Studier utförda med andra läkemedel.
Kalcium- eller järntillskott (inklusive multivitaminer) Andra antacida som innehåller katjoner Laxermedel som innehåller katjoner Sukralfat Buffrade läkemedel	Interaktion har inte studerats med någon av komponenterna i Stribild. Plasmakoncentrationerna av elvitegravir förväntas vara lägre med antacida, läkemedel eller kosttillskott som innehåller polyvalenta katjoner på grund av lokal komplexbildning i magtarmkanalen och inte på grund av förändringar av gastriskt pH.	
ORALA ANTIDIABETIKA		
Metformin	Interaktion har inte studerats med någon av komponenterna i Stribild. Kobicistat hämmar reversibelt MATE1 och koncentrationerna av metformin kan vara förhöjda vid samtidig administrering med Stribild.	Noggrann patientövervakning och dosjustering av metformin rekommenderas till patienter som tar Stribild.

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedels- koncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Rekommendation avseende samtidig administrering med Stribild
NARKOTISKA ANALGETIKA		
Metadon/Elvitegravir/Kobicistat	Metadon: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Kobicistat: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Elvitegravir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Ingen dosjustering krävs för metadon.
Metadon/Tenofoviridisoproxil	Metadon: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	
Buprenorfin/Naloxon/ Elvitegravir/Kobicistat	Buprenorfin: AUC: ↑ 35 % C _{min} : ↑ 66 % C _{max} : ↔ Naloxon: AUC: ↓ 28 % C _{max} : ↓ 28 % Kobicistat: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Elvitegravir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Ingen dosjustering krävs för buprenorfin/naloxon.

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedels-koncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Rekommendation avseende samtidig administrering med Stribild
ORALA ANTIKONCEPTIONSMEDEL		
Drospirenon/Etinylöstradiol (3 mg/0,02 mg enkel dos)/Kobicistat (150 mg en gång dagligen)	Interaktion har inte studerats med Stribild. <i>Förväntad</i> Drospirenon: AUC: ↑	Drospirenon's plasmakoncentrationer kan öka vid samtidig administrering med läkemedel som innehåller kobicistat. Klinisk övervakning rekommenderas på grund av risken för hyperkalemi.
Norgestim (0,180/0,215 mg en gång dagligen)/Etinylöstradiol (0,025 mg en gång dagligen)/Elvitegravir (150 mg en gång dagligen)/Kobicistat (150 mg en gång dagligen) ⁴	Norgestim: AUC: ↑ 126 % C _{min} : ↑ 167 % C _{max} : ↑ 108 % Etinylöstradiol: AUC: ↓ 25 % C _{min} : ↓ 44 % C _{max} : ↔ Elvitegravir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Försiktighet ska iakttas vid samtidig administrering av Stribild och ett hormonellt preventivmedel. Det hormonella preventivmedlet ska innehålla minst 30 µg etinylöstradiol och innehålla drospirenon eller norgestim som gestagen eller så ska patienterna använda en alternativ, tillförlitlig preventivmetod (se avsnitt 4.4 och 4.6). De långsiktiga effekterna av omfattande ökning av gestagenexponering är okänd.
ANTIARYTMIKA		
Digoxin (0,5 mg enkel dos)/Kobicistat (150 mg flera doser)	Digoxin: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 41 %	Digoxinnivåerna bör kontrolleras när digoxin kombineras med Stribild.
Disopyramid Flekainid Systemisk lidokain Mexilitin Propafenon	Interaktion har inte studerats med någon av komponenterna i Stribild. Koncentrationerna av dessa antiarytmika kan vara förhöjda vid samtidig administrering med kobicistat.	Försiktighet är befogad och klinisk övervakning rekommenderas vid samtidig administrering med Stribild.
ANTIHYPERTENSIVA		
Metoprolol Timolol	Interaktion har inte studerats med någon av komponenterna i Stribild. Koncentrationerna av betablockare kan vara förhöjda vid samtidig administrering med kobicistat.	Klinisk övervakning rekommenderas och en dosminskning kan vara nödvändigt när dessa preparat administreras samtidigt med Stribild.
Amlodipin Diltiazem Felodipin Nikardipin Nifedipin Verapamil	Interaktion har inte studerats med någon av komponenterna i Stribild. Koncentrationerna av kalciumkanalblockerare kan vara förhöjda vid samtidig administrering med kobicistat.	Klinisk kontroll av terapeutiska effekter och biverkningar rekommenderas när dessa läkemedel administreras samtidigt med Stribild.

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedels-koncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Rekommendation avseende samtidig administrering med Stribild
ENDOTELINRECEPTORANTAGONISTER		
Bosentan	Interaktion har inte studerats med någon av komponenterna i Stribild. Samtidig administrering med Stribild kan leda till minskad exponering av elvitegravir och/eller kobicistat och förlust av terapeutisk effekt och resistensutveckling.	Alternativa endotelinreceptorantagonister kan övervägas.
ANTIKOAGULANTIA		
Dabigatran	Interaktion har inte studerats med någon av komponenterna i Stribild Samtidig administrering med Stribild kan leda till ökad plasmakoncentration av dabigatran, med liknande effekter som kan ses med andra starka P-gp-hämmare.	Samtidig administrering av Stribild med dabigatran rekommenderas inte.
Apixaban Rivaroxaban Edoxaban	Interaktion har inte studerats med någon av komponenterna i Stribild Samtidig administrering med Stribild kan leda till ökad plasmakoncentration av direktverkande orala antikoagulantia, vilket kan leda till ökad blödningsrisk	Samtidig administrering av apixaban, rivaroxaban eller edoxaban med Stribild rekommenderas inte.
Warfarin	Interaktion har inte studerats med någon av komponenterna i Stribild. Koncentrationerna av warfarin kan påverkas vid samtidig administrering med Stribild.	INR (international normalised ratio) bör kontrolleras vid samtidig administrering av Stribild. Fortsatta kontroller av INR ska ske under de första veckorna efter att behandlingen med Stribild upphört.
TROMBOCYTHÄMMANDE MEDEL		
Klopidogrel	Interaktion har inte studerats med någon av komponenterna i Stribild. Samtidig administrering av klopidogrel med kobicistat förväntas minska plasmakoncentrationerna av aktiva metaboliter av klopidogrel, vilket kan minska den trombocythämmande aktiviteten hos klopidogrel.	Samtidig administrering av klopidogrel med Stribild rekommenderas inte.
Prasugrel	Interaktion har inte studerats med någon av komponenterna i Stribild. Stribild förväntas inte ha någon kliniskt relevant effekt på plasmakoncentrationerna av den aktiva metaboliten hos prasugrel.	Ingen dosjustering krävs för prasugrel.

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedels-koncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Rekommendation avseende samtidig administrering med Stribild
ANTIEPILEPTIKA		
Karbamazepin (200 mg två gånger dagligen)/Elvitegravir (150 mg en gång dagligen)/Kobicistat (150 mg en gång dagligen)	Samtidig administrering av karbamazepin, en potent CYP3A-inducerare, kan signifikant minska plasmakoncentrationerna av kobicistat och elvitegravir, vilket kan leda till förlust av terapeutisk effekt och resistensutveckling. 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-epoxid: AUC: ↓ 35 % C_{min}: ↓ 41 % C_{max}: ↓ 27 %	Samtidig administrering av Stribild med karbamazepin, fenobarbital eller fenytoin är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
INHALERAD BETAAGONIST		
Salmeterol	Interaktion har inte studerats med någon av komponenterna i Stribild. Samtidig administrering med Stribild kan leda till ökade plasmakoncentrationer av salmeterol, vilket förknippas med risken för allvarliga och/eller livshotande reaktioner.	Samtidig administrering av salmeterol och Stribild rekommenderas inte.
HMG CO-A-REDUKTASHÄMMARE		
Rosuvastatin (10 mg enkel dos)/Elvitegravir (150 mg enkel dos)/Kobicistat (150 mg enkel dos)	Elvitegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Rosuvastatin: AUC: ↑ 38 % C_{min}: N/A C_{max}: ↑ 89 %	Koncentrationerna av rosuvastatin är övergående förhöjda vid administrering med elvitegravir och kobicistat. Dosjusteringar är inte nödvändiga när rosuvastatin administreras med Stribild.
Atorvastatin (10 mg enkel dos)/Elvitegravir (150 mg en gång dagligen)/Kobicistat (150 mg en gång dagligen)/Emtricitabin (200 mg en gång dagligen)/Tenofovirafenamid (10 mg en gång dagligen)	Atorvastatin: AUC: ↑160 % C_{min}: NC C_{max}: ↑132 % Elvitegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔	Atorvastatins koncentrationer ökar när det administreras samtidigt med elvitegravir och kobicistat. Initialt ges lägsta möjliga dos av atorvastatin med noggrann övervakning vid samtidig administrering med Stribild.

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedels-koncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Rekommendation avseende samtidig administrering med Stribild
Pitavastatin	Interaktion har inte studerats med någon av komponenterna i Stribild. Koncentrationerna av pitavastatin kan vara förhöjda vid administrering med elvitegravir och kobicistat.	Försiktighet ska iakttas vid samtidig administrering av Stribild med pitavastatin.
Pravastatin Fluvastatin	Interaktion har inte studerats med någon av komponenterna i Stribild. Koncentrationerna av HMG CoA-reduktashämmare förväntas vara övergående förhöjda vid administrering med elvitegravir och kobicistat.	Dosjusteringar är inte nödvändiga vid administrering med Stribild.
Lovastatin Simvastatin	Interaktion har inte studerats med någon av komponenterna i Stribild.	Samtidig administrering av Stribild och lovastatin och simvastatin är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
FOSFODIESTERAS TYP 5-(PDE-5)-HÄMMARE		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Interaktion har inte studerats med någon av komponenterna i Stribild. PDE-5-hämmare metaboliseras primärt av CYP3A. Samtidig administrering med Stribild kan leda till ökade plasmakoncentrationer av sildenafil and tadalafil, vilket kan leda till biverkningar som förknippas med PDE-5-hämmare.	Samtidig administrering av Stribild och sildenafil för behandling av pulmonell arteriell hypertension är kontraindicerad. Försiktighet ska iakttas, t.ex. beaktande av dosreduktion, vid samtidig administrering av Stribild med tadalafil för behandling av pulmonell arteriell hypertension. Vid behandling av erektil dysfunktion rekommenderas en enkel dos på max 25 mg sildenafil under 48 timmar, max 2,5 mg vardenafil under 72 timmar eller max 10 mg tadalafil under 72 timmar administreras samtidigt med Stribild.
ANTIDEPRESSIVA		
Escitalopram Trazodon	Interaktion har inte studerats med någon av komponenterna i Stribild. Koncentrationerna av trazodon kan öka vid samtidig administrering med kobicistat.	Noggrann dositering av antidepressiva och övervakning av svaret på antidepressiva rekommenderas.
IMMUNSUPPRESSIVA		
Ciklosporin Sirolimus Takrolimus	Interaktion har inte studerats med någon av komponenterna i Stribild. Koncentrationerna av dessa immunsuppressiva preparat kan vara ökad vid administrering med kobicistat.	Klinisk övervakning rekommenderas vid samtidig administrering med Stribild.

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedels-koncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Rekommendation avseende samtidig administrering med Stribild
SEDATIVA/HYPNOTIKA		
Buspiron Klorazepat Diazepam Estazolam Flurazepam Oralt administrerat midazolam Triazolam Zolpidem	Interaktion har inte studerats med någon av komponenterna i Stribild. Midazolam och triazolam metaboliseras primärt via CYP3A. Samtidig administrering med Stribild kan leda till ökade plasmakoncentrationer av dessa läkemedel, som förknippas med risken för allvarliga och/eller livshotande reaktioner.	Samtidig administrering av Stribild och midazolam (oralt administrerat) och triazolam är kontraindicerat (se avsnitt 4.3). Med andra sedativa/hypnotika kan dosreduktion vara nödvändig, och kontroll av koncentrationerna rekommenderas.
MEDEL MOT GIKT		
Kolchicin	Interaktion har inte studerats med någon av komponenterna i Stribild. Samtidig administrering med Stribild kan leda till ökade plasmakoncentrationer av detta läkemedel.	Dosreduktioner av kolchicin kan bli nödvändigt. Stribild ska inte administreras med kolchicin till patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion.

N/A = Ej relevant

NC = Ej beräknat

DOAC = direktverkande orala antikoagulantia

¹ När data från läkemedelsinteraktionsstudier var tillgängliga.

² Studier utförda med ritonavir-boostat elvitegravir.

³ Detta är läkemedel inom klassen för vilka likartade interaktioner kan förutsägas.

⁴ Studien utfördes med Stribild.

⁵ Den dominerande cirkulerande metaboliten av sofosbuvir.

⁶ Studien utfördes med ytterligare voxilaprevir 100 mg för att uppnå de exponeringar för voxilaprevir som förväntas hos HCV-infekterade patienter

⁷ Studien utfördes med emtricitabin/tenofovirdisoproxil + darunavir (800 mg) + ritonavir (100 mg).

⁸ Studien utfördes med elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofoviralafenamid i fast doskombinationstablett.

Studier utförda med andra läkemedel

Baserat på läkemedelsinteraktionsstudier utförda med komponenterna i Stribild har kliniskt signifikanta läkemedelsinteraktioner varken observerats eller förväntats mellan komponenterna i Stribild och följande läkemedel: entecavir, famciklovir, famotidin, omeprazol, ribavirin och sertralin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor / preventivmedel hos män och kvinnor

Vid användning av Stribild måste ett effektivt preventivmedel användas (se avsnitt 4.5).

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data (resultat från färre än 300 graviditeter) från användningen av Stribild till gravida kvinnor. En stor mängd data från gravida kvinnor (mer än 1 000 graviditeter) tyder dock inte på några missbildningar eller foster/neonatal toxicitet associerad med emtricitabin och tenofovirdisoproxil.

Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3).

Behandling med kobicistat och elvitegravir under graviditetens andra och tredje trimester har visats föranleda en lägre exponering för elvitegravir (se avsnitt 5.2). Kobicistatnivåerna minskar och ger

eventuellt inte tillräcklig boosting. Den avsevärda minskningen av elvitegravirexponering kan vara förenat med virologisk svikt och en ökad risk för överföring av HIV-infektion från modern till barnet. Därför ska behandlingen med Stribild inte påbörjas under graviditet och kvinnor som blir gravida under behandling med Stribild ska byta till en alternativ behandling (se avsnitt 4.4).

Amning

Det är okänt om elvitegravir eller kobicistat utsöndras i bröstmjölks. Det har visats att emtricitabin och tenofovir utsöndras i bröstmjölks. Djurstudier har visat att elvitegravir, kobicistat och tenofovir utsöndras i mjölks. Det finns otillräcklig information angående effekterna av elvitegravir, kobicistat, emtricitabin och tenofovirdisoproxil på nyfödda/spädbarn. Stribild ska därför inte användas under amning.

För att undvika överföring av hiv till spädbarnet rekommenderas att kvinnor som lever med hiv inte ammar sina spädbarn.

Fertilitet

Inga humandata om effekten av Stribild på fertiliteten finns tillgängliga. Djurstudier tyder inte på skadliga effekter av elvitegravir, kobicistat, emtricitabin eller tenofovirdisoproxil på fertiliteten.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Stribild har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienterna bör dock informeras om att yrsel, trötthet och sömnlöshet har rapporterats under behandling med Stribild.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofil

De vanligast rapporterade biverkningarna med möjligt eller troligt samband med Stribild i kliniska studier under 144 veckor hos behandlingsnaiva vuxna patienter var illamående (16 %) och diarré (12 %).

De vanligast rapporterade biverkningarna av Stribild i kliniska studier under 48 veckor hos virologiskt suppresserade vuxna patienter var illamående (3 % till 5 %) och trötthet (6 %).

Hos patienter som behandlas med tenofovirdisoproxil har sällsynta fall av nedsatt njurfunktion, njursvikt och mindre vanliga fall av proximal renal tubulopati (inklusive Fanconis syndrom) som ibland leder till skelettanomalier (som i sällsynta fall bidrar till frakturer) rapporterats. Övervakning av njurfunktionen rekommenderas för patienter som får Stribild (se avsnitt 4.4).

Utsättande av behandling med Stribild hos patienter med samtidig hiv- och HBV-infektion kan vara associerad med svåra akuta exacerbationer av hepatit (se avsnitt 4.4).

Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Biverkningar av Stribild från de kliniska fas 3-studierna GS-US-236-0102 och GS-US-236-0103 och biverkningar vid behandling med emtricitabin och tenofovirdisoproxil från kliniska studier och efter godkännande för försäljning, vid användning med andra antiretrovirala medel redovisas i tabell 2 nedan för varje organsystem och högsta observerade frekvens. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad. Frekvenserna definieras som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$) eller sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$).

Tabell 2: Sammanfattning i tabellform av biverkningar associerade med Stribild baserad på erfarenhet från fas 3-studierna GS-US-236-0102 och GS-US-236-0103 och biverkningar vid behandling med emtricitabin och tenofovirdisoproxil från kliniska studier och efter godkännande för försäljning, vid användning med andra antiretrovirala medel

Frekvens	Biverkningar	
Blodet och lymfsystemet:		
Vanliga:	neutropeni ¹	
Mindre vanliga:	anemi ^{1,2}	
Immunsystemet:		
Vanliga:	allergisk reaktion ¹	
Metabolism och nutrition:		
Mycket vanliga:	hypofosfatemi ^{1,3}	
Vanliga:	hyperglykemi ¹ , hypertriglyceridemi ¹ , nedsatt aptit	
Mindre vanliga:	hypokalemi ^{1,3}	
Sällsynta:	laktacidosis ¹	
Psykiatriska störningar:		
Vanliga:	insomnia, onormala drömmar	
Mindre vanliga:	suicidtankar och suicidförsök (hos patienter med historia med depression eller psykiatrisk sjukdom), depression	
Centrala och perifera nervsystemet:		
Mycket vanliga:	huvudvärk, yrsel	
Magtarmkanalen:		
Mycket vanliga:	diarré, kräkningar, illamående	
Vanliga:	förhöjt amylas inklusive förhöjt pankreasamylas ¹ , förhöjt serumlipas ¹ , buksmärta, dyspepsia, förstoppning, utspänd buk ¹ , flatulens	
Mindre vanliga:	pankreatit ¹	
Lever och gallvägar:		
Vanliga:	förhöjda transaminaser ¹ , hyperbilirubinemi ¹	
Sällsynta:	leversteatos ¹ , hepatit ¹	
Hud och subkutan vävnad:		
Mycket vanliga:	utslag	
Vanliga:	vesikulobullösa hudutslag ¹ , pustulösa hudutslag ¹ , makulopapulösa hudutslag ¹ , pruritus ¹ , urtikaria ¹ , missfärgning av huden (ökad pigmentering) ^{1,2}	
Mindre vanliga:	angioödem ¹	
Mukuloskeletala systemet och bindväv:		
Mycket vanliga:	förhöjt kreatinkinas ¹	
	Vanliga	minskad bentäthet
Mindre vanliga:	rabdomyolys ^{1,3} , muskelsvaghet ^{1,3}	
Sällsynta:	osteomalaci (manifesterad som skelettsmärta och som i sällsynta fall bidrar till frakturer) ^{1,3,5} , myopati ^{1,3}	
Njurar och urinvägar:		
Vanliga:	ökning av blodkreatinin ⁴	
Mindre vanliga:	njursvikt ⁴ , proximal renal tubulopati inklusive Fanconis syndrom, förvärvat ⁴ , proteinuri	
Sällsynta:	akut tubulär nekros ¹ , nefrit (inklusive akut interstitiell nefrit) ^{1,5} , nefrogen diabetes insipidus ¹	
Allmänna symtom och symtom vid administreringsstället:		
Mycket vanliga:	asteni ¹	
Vanliga:	smärta ¹ , trötthet	

¹ Denna biverkning observerades inte i kliniska fas3-studier för Stribild utan identifierades i kliniska studier eller efter godkännande för försäljning för emtricitabin eller tenofovirdisoproxil vid användning med andra antiretrovirala medel.

² Anemi var vanligt och missfärgning av huden (ökad pigmentering) var mycket vanligt när emtricitabin gavs till pediatrika patienter.

³ Denna biverkning kan förekomma som en följd av proximal renal tubulopati. Den anses inte ha något orsakssamband med tenofovirdisoproxil i frånvaro av detta tillstånd.

⁴ Se avsnitt 4.8. Beskrivning av valda biverkningar för mer information.

⁵ Denna biverkning identifierades genom säkerhetsuppföljning efter introduktionen på marknaden för emtricitabin eller tenofovirdisoproxil men observerades inte i randomiserade, kontrollerade kliniska studier med emtricitabin på vuxna eller pediatrika patienter med hiv eller i randomiserade kontrollerade kliniska studier med tenofovirdisoproxil eller programmet för utökad tillgång till tenofovirdisoproxil. Frekvenskategorin bedömdes utgående från en statistisk

beräkning baserad på det totala antalet patienter som exponerats för emtricitabin i randomiserade kontrollerade kliniska studier (n = 1 563) eller tenofoviridisoproxil i randomiserade kontrollerade kliniska studier och programmet för utökad tillgång (n = 7 319).

Beskrivning av valda biverkningar

Nedsatt njurfunktion

Proximal renal tubulopati läker ut eller förbättras efter utsättande av tenofoviridisoproxil. Hos vissa patienter gick emellertid inte sänkningar av kreatininclearance tillbaka helt trots utsättande av tenofoviridisoproxil. Patienter som löper risk för nedsatt njurfunktion (t.ex. patienter med renala riskfaktorer vid baslinjen, framskriden hiv-sjukdom, eller patienter som samtidigt får nefrotoxiska läkemedel) löper ökad risk för ofullständig återhämtning av njurfunktionen trots utsättande av tenofoviridisoproxil (se avsnitt 4.4).

I de kliniska studierna av Stribild under 144 veckor avbröt 13 (1,9 %) patienter i gruppen som fick Stribild (n = 701) och 8 (2,3 %) patienter i gruppen som fick ATV/r+FTC/tenofoviridisoproxil (n = 355) behandlingen med försöksläkemedel på grund av njurbiverkning. Av dessa behandlingsavbrott inträffade 7 i Stribild-gruppen och 1 i ATV/r+FTC/tenofoviridisoproxil-gruppen under de första 48 veckorna. De typer av njurbiverkningar som sågs med Stribild överensstämde med tidigare erfarenhet med tenofoviridisoproxil. Fyra (0,6 %) av försökspersonerna som fick Stribild uppvisade laboratorieresultat som överensstämde med proximal tubulopati som ledde till att Stribild sattes ut under de första 48 veckorna. Inga ytterligare fall av dysfunktion hos proximala renala tubuli rapporterades från vecka 48 till vecka 144. Två av de fyra försökspersonerna hade nedsatt njurfunktion (dvs. beräknad kreatininclearance under 70 ml/min) vid baslinjen. Laboratorieresultaten hos dess fyra försökspersoner med tecken på proximal tubulopati förbättrades utan kliniska konsekvenser vid utsättande av Stribild, men försvann inte helt hos alla försökspersoner. Tre (0,8 %) försökspersoner som fick ATV/r+FTC/tenofoviridisoproxil uppvisade laboratorieresultat som överensstämde med proximal tubulopati som ledde till att ATV/r+FTC/tenofoviridisoproxil sattes ut efter vecka 96 (se avsnitt 4.4).

Kobicistatkomponenten i Stribild har visat sig minska beräknad kreatininclearance till följd av hämning av renal tubulär sekretion av kreatinin utan att påverka glomerulär funktion. I studierna GS-US-236-0102 och GS-US-236-0103 inträffade minskningar av kreatininclearance tidigt i behandlingen med Stribild. Därefter stabiliserades det. Den genomsnittliga förändringen av beräknad glomerulär filtrationshastighet (eGFR) enligt Cockcroft-Gaults metod efter 144 veckors behandling var $-14,0 \pm 16,6$ ml/min för Stribild, $-1,9 \pm 17,9$ ml/min för EFV/FTC/tenofoviridisoproxil och $-9,8 \pm 19,4$ ml/min för ATV/r+FTC/tenofoviridisoproxil.

Laktacidosis

Fall av laktacidosis har rapporterats med tenofoviridisoproxil enbart eller i kombination med andra antiretrovirala läkemedel. Patienter med predisponerande faktorer, såsom patienter med dekompenenserad leversjukdom eller patienter som samtidigt får läkemedel som är kända för att inducera laktacidosis, löper ökad risk för svår laktacidosis under behandling med tenofoviridisoproxil, inklusive dödlig utgång.

Metabola parametrar

Viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet kan förekomma under antiretroviral behandling (se avsnitt 4.4).

Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-infekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av CART, kan en inflammatorisk reaktion på asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska infektioner uppstå. Autoimmuna sjukdomar (t.ex. Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats men den rapporterade tiden till debut varierar mer och dessa händelser kan uppkomma många månader efter att behandling satts in (se avsnitt 4.4).

Osteonekros

Fall av osteonekros har rapporterats, speciellt hos patienter med kända riskfaktorer, framskriden hiv-sjukdom eller långvarig exponering för CART. Frekvensen av detta är okänd (se avsnitt 4.4).

Pediatriisk population

Studier med Stribild

Säkerheten för Stribild hos 50 hiv-1-infekterade behandlingsnaiva pediatriiska patienter med en ålder på 12 till < 18 år utvärderades över 48 veckor i en öppen klinisk studie (GS-US-236-0112, se avsnitt 5.1). I denna studie var säkerhetsprofilen för Stribild liknande den för vuxna (se avsnitt 4.8, *Sammanfattning av biverkningar i tabellform*). Bland de 50 patienter som fick Stribild ökade genomsnittligt BMD från baslinjen till vecka 48 med + 0,68 % för ländryggen och med + 0,77 % för helkropp utom huvudet. Genomsnittliga förändringar av Z-värdena för BMD vid baslinjen (justerat för längd-ålder) var -0,09 för ländrygg och -0,12 för helkropp utom huvudet vid vecka 48.

Studier med emtricitabin

Utvärderingen av biverkningar relaterade till emtricitabin är baserad på erfarenhet från tre pediatriiska studier (n=169) där behandlingsnaiva (n=123) och behandlingserfarna (n=46) pediatriiska hiv-infekterade patienter med en ålder på mellan 4 månader och 18 år behandlades med emtricitabin i kombination med andra antiretrovirala medel. Förutom de biverkningar som rapporterats för vuxna var anemi (9,5 %) och missfärgning av huden (31,8 %) mer vanligt förekommande i kliniska studier på pediatriiska patienter än på vuxna (se avsnitt 4.8 *Sammanfattning av biverkningar i tabellform*).

Studier med tenofovirdisoproxil

Utvärdering av biverkningar relaterade till tenofovirdisoproxil är baserad på två randomiserade studier (studierna GS-US-104-0321 och GS-US-104-0352) på 184 hiv-1-infekterade pediatriiska patienter (med en ålder på 2 till < 18 år) som fick behandling med tenofovirdisoproxil (n=93) eller placebo/aktiv komparator (n=91) i kombination med andra antiretrovirala medel under 48 veckor (se avsnitt 5.1). Observerade biverkningar hos pediatriiska patienter som fick behandling med tenofovirdisoproxil överensstämde med de som observerades i kliniska studier av tenofovirdisoproxil hos vuxna (se avsnitt 4.8 *Sammanfattning av biverkningar i tabellform* samt avsnitt 5.1).

Minskning av BMD har rapporterats för pediatriiska patienter. Hos hiv-1-infekterade ungdomar (med en ålder på 12 till < 18 år) var de observerade Z-värdena för BMD hos patienter som fått tenofovirdisoproxil lägre än hos patienter som fått placebo. Hos hiv-1-infekterade barn (med en ålder på 2 till 15 år) var de observerade Z-värdena för BMD hos patienter som bytte till tenofovirdisoproxil lägre än hos patienter som kvarstod på en regim innehållande stavudin eller zidovudin (se avsnitt 4.4 och 5.1).

I studie GS-US-104-0352 exponerades 89 pediatriiska patienter med en medianålder på 7 år (intervall 2 till 15 år) för tenofovirdisoproxil under en mediantid på 331 veckor. Hos åtta av de 89 patienterna (9,0 %) sattes studieläkemedlet ut på grund av njurbiverkningar. Fem patienter (5,6 %) uppvisade provresultat som kliniskt överensstämde med proximal renal tubulopati, varav fyra avbröt behandlingen med tenofovirdisoproxil. Sju patienter hade värden för beräknad glomerulär filtrationshastighet (GFR) mellan 70 och 90 ml/min/1,73 m². Bland dem var det tre patienter som upplevde en kliniskt signifikant sänkning av beräknad GFR under behandlingen, vilken förbättrades efter utsättning av behandling med tenofovirdisoproxil.

Otillräckliga data avseende säkerhet finns tillgängliga för barn under 12 års ålder. Stribild rekommenderas inte till denna population (se avsnitt 4.2).

Andra särskilda populationer

Patienter med nedsatt njurfunktion

Eftersom tenofovirdisoproxil kan orsaka njurtoxicitet rekommenderas noggrann övervakning av njurfunktionen hos alla vuxna med nedsatt njurfunktion som behandlas med Stribild (se avsnitt 4.2,

4.4 och 5.2). Användning av Stribild rekommenderas inte för pediatrika patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Exacerbationer av hepatit efter utsättande av behandling

Hos patienter med samtidig hiv- och HBV-infektion har kliniska och laboratoriemässiga tecken på hepatit uppträtt efter utsättande av behandling (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

Om överdosering inträffar måste man övervaka patienten vad gäller tecken på toxicitet (se avsnitt 4.8) och tillämpa understödande standardbehandling efter behov.

Det finns ingen specifik antidot mot Stribild. Eftersom elvitegravir och kobicistat i hög grad är bundna till plasmaproteiner är det inte sannolikt att elvitegravir och kobicistat i signifikant omfattning försvinner med hemodialys eller peritonealdialys. Upp till 30 % av emtricitabindosen och cirka 10 % av tenofovirdosen kan elimineras med hemodialys. Det är inte känt om emtricitabin eller tenofovir kan elimineras med peritonealdialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Virushämmande medel för systemiskt bruk; virushämmande medel mot hivinfektioner, kombinationer. ATC-kod: J05AR09

Verkningsmekanism och farmakodynamisk effekt

Elvitegravir är en hiv-1-integrashämmare (INSTI). Integras är ett hiv-1-kodat enzym som kräver virusreplikation. Hämmning av integras förhindrar integration av hiv-1-DNA till arvsmassan i värdens DNA och blockerar bildandet av hiv-1-provirus och spridning av virusinfektion.

Kobicistat är en selektiv mekanismbaserad hämmare av subfamiljen CYP3A av cytokrom P450. Hämmning av CYP3A-medierad metabolism via kobicistat ökar den systemiska exponeringen av CYP3A-substrat, t.ex. elvitegravir, när biotillgängligheten är begränsad och halveringstiden är förkortad av CYP3A-beroende metabolism.

Emtricitabin är en nukleosidanalogue av cytidin. Tenofovirdisoproxil omvandlas *in vivo* till tenofovir, som är en nukleosidmonofosfat-(nukleotid)-analogue av adenosinmonofosfat. Både emtricitabin och tenofovir har aktivitet som är specifik för humant immunbristvirus (hiv-1 och hiv-2) och hepatit B-virus.

Emtricitabin och tenofovir är fosforylerade av cellulära enzymer för att bilda emtricitabintrifosfat respektive tenofovirdifosfat. Studier *in vitro* har visat att både emtricitabin och tenofovir kan fosforyleras helt när de kombineras i celler. Emtricitabintrifosfat och tenofovirdifosfat hämmar hiv-1 omvänt transkriptas kompetitivt, vilket resulterar i DNA-kedjeavbrott.

Både emtricitabintrifosfat och tenofovirdifosfat är svaga hämmare av DNA-polymeraserna hos däggdjur och det förelåg inga tecken på mitokondriotoxicitet *in vitro* eller *in vivo*.

Antiviral aktivitet *in vitro*

De dubbla läkemedelskombinationerna och de tredubbla kombinationerna av elvitegravir, emtricitabin och tenofovir uppvisade synergistisk aktivitet i cellodling. Antiviral synergistisk kvarstod för elvitegravir, emtricitabin och tenofovir vid test i närvaro av kobicistat. Ingen antagonism observerades för någon av dessa kombinationer.

Elvitegravirs antivirala aktivitet mot laboratorieisolat och kliniska isolat av hiv-1 bedömdes i lymfoblastoida cellinjer, monocyt-/makrofagceller och lymfocyter i perifert blod och värden för 50 % effektiv koncentration (EC_{50}) låg i intervallet 0,02-1,7 nM. Elvitegravir uppvisade antiviral aktivitet i cellodling mot hiv-1-subtyperna A, B, C, D, E, F, G och O (EC_{50} -värden i intervallet 0,1-1,3 nM) och aktivitet mot hiv-2 (EC_{50} 0,53 nM).

Kobicistat har ingen detekterbar anti-hiv-aktivitet och varken motverkar eller ökar de antivirala effekterna av elvitegravir, emtricitabin eller tenofovir.

Emtricitabins antivirala aktivitet mot laboratorieisolat och kliniska isolat av hiv-1 bedömdes i lymfoblastoida cellinjer, MAGI-CCR5-cellinjen, och mononukleära celler i perifert blod. EC_{50} -värdet för emtricitabin låg i intervallet 0,0013-0,64 μ M. Emtricitabin uppvisade antiviral aktivitet i cellodling mot hiv-1-subtyperna A, B, C, D, E, F och G (EC_{50} -värden i intervallet 0,007-0,075 μ M) och uppvisade stamspecifik aktivitet mot hiv-2 (EC_{50} -värden i intervallet 0,007-1,5 μ M).

Tenofovirs antivirala aktivitet mot laboratorieisolat och kliniska isolat av hiv-1 bedömdes i lymfoblastoida cellinjer, primära monocyt-/makrofagceller och lymfocyter i perifert blod. EC_{50} -värdet för tenofovir låg i intervallet 0,04-8,5 μ M. Tenofovir uppvisade antiviral aktivitet i cellodling mot hiv-1-subtyperna A, B, C, D, E, F, G och O (EC_{50} -värden i intervallet 0,5-2,2 μ M) och stamspecifik aktivitet mot hiv-2 (EC_{50} -värden i intervallet 1,6-5,5 μ M).

Resistens

I cellodling

Resistens mot emtricitabin eller tenofovir har observerats *in vitro* och hos hiv-1 från vissa patienter till följd av M184V- eller M184I-substitution som leder till resistens mot emtricitabin i omvänt transkriptas eller K65R-substitution som leder till resistens mot tenofovir i omvänt transkriptas. Dessutom har K70E-substitution i hiv-1 omvänt transkriptas selekterats kliniskt av tenofovirdisoproxil och leder till en svagt reducerad känslighet mot abakavir, emtricitabin, tenofovir och lamivudin.

Emtricitabinresistenta virus med M184V/I-substitutionen var korsresistenta mot lamivudin, men behöll känslighet för didanosin, stavudin, tenofovir och zidovudin. K65R-substitutionen kan även selekteras av abakavir, stavudin och didanosin, och resulterar i reducerad känslighet för dessa medel samt lamivudin, emtricitabin och tenofovir. Tenofovirdisoproxil bör undvikas hos patienter med hiv-1 som har stammar med K65R-substitutionen.

Patienter med hiv-1 vilkas uttryck omfattade tre eller fler tymidinanalog-associerade mutationer (TAMs) som inkluderade antingen M41L eller L210W omvänd transkriptas mutation uppvisade nedsatt mottaglighet för behandlingen med tenofovirdisoproxil.

Hiv-1-isolat med nedsatt känslighet mot elvitegravir har selekterats i cellodling. Nedsatt känslighet mot elvitegravir förknippades oftast med integrassubstitutionerna T66I, E92Q och Q148R. Ytterligare integrassubstitutioner observerades i urval i cellodling, t.ex. H51Y, F121Y, S147G, S153Y, E157Q och R263K. Hiv-1 med de raltegravirselekerade substitutionerna T66A/K, Q148H/K och N155H uppvisade korsresistens mot elvitegravir. De primära mutationerna för raltegravir/elvitegravir påverkar inte känsligheten *in vitro* för dolutegravir som enskilda mutationer, och förekomst av ytterligare sekundära mutationer (förutom Q148), resulterar inte heller i relevanta förändringar i experiment med lägesspecifika mutanter.

Ingen utveckling av resistens mot kobicistat kan påvisas hos hiv-1 *in vitro* på grund av dess avsaknad av antiviral aktivitet.

Omfattande korsresistens observerades mellan de flesta elvitegravirresistenta hiv-1-isolat och raltegravir och mellan emtricitabinresistenta isolat och lamivudin. Patienter med behandlingssvikt med Stribild och som hade hiv-1 med utvecklade Stribild-resistenssubstitutioner, hade stammar av virus som var fortsatt känsliga mot alla PI-, NNRTI- och de flesta NRTI-preparat.

Behandlingsnaiva patienter

I en poolad analys av patienter som inte behandlats med antiretrovirala medel tidigare som fick Stribild i fas 3-studierna GS-US-236-0102 och GS-US-236-0103 till vecka 144 utfördes genotypning på plasma-hiv-1-isolat från alla patienter med bekräftad virologisk svikt eller som hade hiv-1-RNA > 400 kopior/ml vid virologisk svikt, vid vecka 48, vecka 96, vecka 144 eller vid den tidpunkt då behandlingen med försöksläkemedlet sattes ut i förtid. Från vecka 144 observerades utveckling av en eller fler primära substitutioner som förknippades med elvitegravir-, emtricitabin- eller tenofovirresistens i hiv-1 hos 18 av de 42 patienterna med bedömningsbara genotypdata från parade baslinje-isolat och isolat från behandlingssvikt för Stribild (2,6 %, 18/701 patienter). Av de 18 patienter som utvecklade virusresistens inträffade 13 fram till vecka 48, 3 inträffade mellan vecka 48 och vecka 96 och 2 inträffade mellan vecka 96 och vecka 144 med behandling. De substitutioner som utvecklades var M184V/I (n = 17) och K65R (n = 5) i omvänt transkriptas och E92Q (n = 9), N155H (n = 5), Q148R (n = 3), T66I (n = 2) och T97A (n = 1) i integras. Andra substitutioner i integras som uppkom i tillägg till primär INSTI-resistenssubstitution, vardera i enskilda fall, var H51Y, L68V, G140C, S153A, E157Q och G163R. De flesta patienter som utvecklade resistenssubstitutioner mot elvitegravir utvecklade resistenssubstitutioner mot både emtricitabin och elvitegravir. I fenotypanalyser av isolat från patienter i resistensanalyspopulationen hade 13 patienter (31 %) hiv-1-isolat med nedsatt känslighet för elvitegravir, 17 patienter (40 %) hade nedsatt känslighet för emtricitabin och 2 patienter (5 %) hade nedsatt känslighet för tenofovir.

I studie GS-US-236-0103, hade 27 patienter behandlade med Stribild hiv-1 med den NNRTI-associerade K103N-substitutionen i omvänt transkriptas vid baslinjen och virologisk framgång (82 % vecka 144) liknande den hos den totala populationen (78 %). Ingen resistens mot elvitegravir, emtricitabin eller tenofovir utvecklades i deras hiv-1.

Hos virologiskt suppresserade patienter

Ingen resistens mot Stribild noterades i kliniska studier på virologiskt suppresserade patienter som bytte från en behandling innehållande en ritonavir-boostad proteashämmare (PI+RTV) (studie GS-US-236-0115), en NNRTI (studie GS-US-236-0121) eller raltegravir (RAL) (studie GS-US-236-0123).

Tjugo patienter från dessa studier som bytte till Stribild hade den NNRTI-associerade K103N-substitutionen i sin historiska genotyp före start av initial antiretroviral terapi. Arton av dessa 20 patienter förblev virologiskt suppresserade till och med vecka 48. På grund av protokollöverträdelse avbröt två patienter med historiska K103N-substitutioner studien i förtid med hiv-1-RNA < 50 kopior/ml.

Klinisk erfarenhet

Effekten av Stribild hos hiv-1-infekterade, behandlingsnaiva vuxna patienter är baserad på analysen av 144-veckorsdata från de två randomiserade, dubbelblinda, aktivt kontrollerade fas 3-studierna GS-US-236-0102 och GS-US-236-0103 (n = 1 408). Effekten av Stribild hos hiv-1-infekterade virologiskt suppresserade vuxna patienter är baserad på analyserna av 48-veckorsdata från två randomiserade, öppna studier (studie GS-US-236-0115 och GS-US-236-0121) och en öppen studie med en grupp (studie GS-US-236-0123) (n = 910; 628 som fick Stribild).

Behandlingsnaiva hiv-1-infekterade vuxna patienter

I studien GS-US-236-0102 fick hiv-1-infekterade vuxna behandlingsnaiva patienter behandling med Stribild en gång dagligen eller behandling en gång dagligen med en fast doskombination av

EFV/FTC/tenofovirdisoproxil. I studien GS-US-236-0103 fick hiv-1-infekterade vuxna behandlingsnaiva patienter behandling med Stribild eller ritonavir-boostat atazanavir (ATV/r) plus en fast doskombination av emtricitabin (FTC)/tenofovirdisoproxil en gång dagligen. Den virologiska svarsfrekvensen utvärderades för båda behandlingsgrupperna vecka 48. Virologiskt svar definierades som en uppnådd ej detekterbar virusbelastning (< 50 hiv-1-RNA-kopior/ml, shapshotanalys).

Baslinje-egenskaperna och behandlingsresultaten för de båda studierna GS-US-236-0102 och GS-US-236-0103 visas i tabell 3 respektive tabell 4.

Tabell 3: Demografiska egenskaper och baslinje-egenskaper för hiv-1-infekterade vuxna behandlingsnaiva patienter i studierna GS-US-236-0102 och GS-US-236-0103

	Studie GS-US-236-0102		Studie GS-US-236-0103	
	Stribild n = 348	EFV/FTC/ tenofovirdisoproxil n = 352	Stribild n = 353	ATV/r + FTC/ tenofovir- disoproxil n = 355
Demografiska karakteristika				
Genomsnittsålder, år (intervall)	38,0 (18-67)		38,0 (19-72)	
Kön				
Man	89 %		90 %	
Kvinna	11 %		10 %	
Etnicitet				
Vit	63 %		74 %	
Svart/afroamerikansk	28 %		17 %	
Asiatisk	2 %		5 %	
Övriga	7 %		4 %	
Sjukdomskaraktetistika vid baslinjen ^a				
Genomsnittsvärde för hiv-1-RNA (intervall) log ₁₀ kopior/ml i plasma vid baslinjen	4,8 (2,6-6,5)		4,8 (1,7-6,6)	
Procentandel patienter med virusbelastning > 100 000 kopior/ml	33		40	
Genomsnittsvärde för antal CD4+-celler (intervall), x 10 ⁶ celler/l vid baslinjen	386 (3-1 348)		370 (5-1 132)	
Procentandel patienter med CD4+-celltal < 200 celler/mm ³	13		13	

a Patienterna stratifierade efter hiv-1-RNA vid baslinjen i båda studierna.

Tabell 4: Virologiska resultat av randomiserad behandling i studierna GS-US-236-0102 och GS-US-236-0103 vid vecka 48 (snapshotanalys)^a och vecka 144^b

	Vecka 48				Vecka 144			
	Studie GS-US-236-0102		Studie GS-US-236-0103		Studie GS-US-236-0102		Studie GS-US-236-0103	
	Stribild n = 348	EFV/ FTC/ tenofovir disoproxil n = 352	Stribild n = 353	ATV/r + FTC/ tenofovir disoproxil n = 355	Stribild n = 348	EFV/ FTC/ tenofovir disoproxil n = 352	Stribild n = 353	ATV/r + FTC/ tenofovir disoproxil n = 355
Virologisk framgång Hiv-1-RNA < 50 kopior/ml	88 %	84 %	90 %	87 %	80 %	75 %	78 %	75 %
Behandlings- skillnad	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 %	7 %	10 %	8 %	7 %
Inga virologiska data under fönsterperioden vecka 48 eller 144								
Utsättande av försöks- läkemedel på grund av biverkning eller dödsfall ^d	3 %	5 %	3 %	5 %	6 %	8 %	6 %	8 %
Utsättande av försöks- läkemedel av andra skäl och sista tillgängliga hiv-1-RNA < 50 kopior/ml ^e	2 %	3 %	2 %	3 %	5 %	7 %	8 %	9 %
Avsaknad av data under fönsterperioden men på försöks- läkemedel	0 %	0 %	0 %	0 %	1 %	0 %	1 %	1 %

a Fönsterperioden vecka 48 omfattar dag 309 till och med 378.

b Fönsterperioden vecka 144 omfattar dag 967 till och med 1 050.

c Omfattar patienter som hade ≥ 50 kopior/ml under fönsterperioden vecka 48 eller vecka 144, patienter som avbröt tidigt på grund avsaknad eller förlust av effekt, patienter som avbröt av andra skäl än biverkning, dödsfall eller avsaknad eller förlust av effekt och som vid tiden för avbrottet hade ett virusvärde på ≥ 50 kopior/ml.

d Omfattar patienter som avbröt på grund av biverkning eller dödsfall oavsett tidpunkt från dag 1 till och med fönsterperioden om detta ledde till inga virologiska data om behandling under det specificerade fönsterperioden.

e Omfattar patienter som avbröt av andra skäl än en biverkning, dödsfall eller avsaknad eller förlust av effekt, t.ex. drog tillbaka sitt samtycke, inte kom på uppföljning osv.

Stribild uppfyllde noninferiority-kriterierna vad avser resultatet hiv-1-RNA < 50 kopior/ml vid jämförelse med efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil och vid jämförelse med atazanavir/ritonavir + emtricitabin/tenofovirdisoproxil.

I studie GS-US-236-0102 var den genomsnittliga ökningen från baslinjen av antalet CD4+-celler vid vecka 48: 239 celler/mm³ hos patienter behandlade med Stribild och 206 celler/mm³ hos patienter behandlade med EFV/FTC/tenofovirdisoproxil. Vecka 144 var den genomsnittliga ökningen från baslinjen av antalet CD4+-celler 321 celler/mm³ hos patienter behandlade med Stribild och 300 celler/mm³ hos patienter behandlade med EFV/FTC/tenofovirdisoproxil. I studie GS-US-236-0103 var den genomsnittliga ökningen från baslinjen av antalet CD4+-celler vid vecka 48 207 celler/mm³ hos patienter behandlade med Stribild och 211 celler/mm³ hos patienter behandlade

med ATV/r +FTC/tenofoviridisoproxil. Vecka 144 var den genomsnittliga ökningen från baslinjen av antalet CD4+-celler 280 celler/mm³ hos patienter behandlade med Stribild och 293 celler/mm³ hos patienter behandlade med ATV/r +FTC/tenofoviridisoproxil.

Virologiskt suppresserade hiv-1-infekterade patienter

I studie GS-US-236-0115 och studie GS-US-236-0121 måste patienterna stå på antingen sin första eller andra antiretrovirala behandling utan tidigare virologisk svikt, fick inte ha någon aktuell eller tidigare anamnes på resistens mot Stribilds antiretrovirala komponenter och måste ha varit suppresserade på en PI+RTV eller en NNRTI i kombination med FTC/tenofoviridisoproxil (hiv-1-RNA < 50 kopior/ml) i minst sex månader före screening. Patienterna randomiserades i förhållandet 2:1 till att antingen byta till Stribild eller stå kvar på den antiretrovirala behandlingen vid baslinjen (SBR) i 48 veckor. I studie GS-US-236-0115 var frekvenserna av virologisk framgång: Stribild 93,8 % (272 av 290 patienter; SBR 87,1 % (121 av 139 patienter). Den genomsnittliga ökningen från baslinjen av antalet CD4+-celler vid vecka 48 var 40 celler/mm³ hos patienter behandlade med Stribild och 32 celler/mm³ hos patienter behandlade med PI+RTV+FTC/tenofoviridisoproxil. I studie GS-US-236-0121 var frekvenserna av virologisk framgång: Stribild 93,4 % (271 av 290 patienter) och SBR 88,1 % (126 av 143 patienter). Den genomsnittliga ökningen från baslinjen av antalet CD4+-celler vid vecka 48 var 56 celler/mm³ hos patienter behandlade med Stribild och 58 celler/mm³ hos patienter behandlade med NNRTI+FTC/tenofoviridisoproxil.

I studie GS-US-236-0123 var kravet att patienterna tidigare endast hade fått RAL i kombination med FTC/tenofoviridisoproxil som första antiretrovirala behandling i minst sex månader. Patienterna måste ha varit stabilt suppresserade i minst sex månader före inskrivning i studien, fick inte ha någon aktuell eller tidigare anamnes på resistens mot Stribilds antiretrovirala komponenter och måste ha hiv-1-RNA < 50 kopior/ml vid screening. Samtliga 48 patienter som fick minst en dos Stribild förblev suppresserade (hiv-1-RNA < 50 kopior/ml) till och med vecka 48. Den genomsnittliga ökningen från baslinjen av antalet CD4+-celler vid vecka 48 var 23 celler/mm³.

Pediatrisk population

Studier med Stribild

Effekt och säkerhet för Stribild hos hiv-1-infekterade behandlingsnaiva pediatriska patienter med en ålder på 12 till mindre än 18 år är baserade på analyser av 48 veckors data från den öppna enkelgruppsstudien GS-US-236-0112 (n=50). Genomsnittlig ålder var 15 år (intervall 12–17), 70 % var män, 68 % svarta, 28 % asiater. Det genomsnittliga plasmavärdet för hiv-1-RNA vid baslinjen var 4,60 log₁₀ kopior/ml, genomsnittligt antal CD4+-celler var 399 celler/mm³ (intervall 133–734) och genomsnittlig procentandel CD4+ var 20,9 % (intervall 4,5 %–41,1 %). Tjugo procent hade plasmavärden för hiv-1-RNA > 100 000 kopior/ml vid baslinjen.

Vid vecka 48 hade 44 av 50 (88 %) unga patienter som behandlats med Stribild uppnått hiv-1-RNA < 50 kopior/ml och 4 uppnådde HIV-1 RNA ≥50 kopior/ml; 1 patient hade upphört att ta studieläkemedlet och 1 hade inga virologiska data vid vecka 48. Den genomsnittliga minskningen av hiv-1-RNA var –3,16 log₁₀ kopior/ml och den genomsnittliga ökningen av antalet CD4+-celler var 229 celler/mm³. Ingen utveckling av resistens mot Stribild kunde detekteras till och med vecka 48.

Studier med emtricitabin

Hos spädbarn och barn äldre än 4 månader uppnådde eller bibehöll majoriteten av patienterna som tog emtricitabin fullständig suppression av plasmavärdet för hiv-1-RNA under 48 veckor (89 % uppnådde ≤ 400 kopior/ml och 77 % uppnådde ≤50 kopior/ml).

Studier med tenofoviridisoproxil

I studien GS-US-104-0321 behandlades 87 hiv-1-infekterade behandlingserfarna patienter med en ålder på 12 till < 18 år med tenofoviridisoproxil (n=45) eller placebo (n=42) i kombination med en optimerad bakgrundsregim (OBR) under 48 veckor. Beroende på begränsningar i studien kunde ingen fördel påvisas för tenofoviridisoproxil över placebo baserat på plasmavärden för hiv-1-RNA vid vecka 24.

För patienter som fick behandling med tenofovirdisoproxil eller placebo var genomsnittligt Z-värde för BMD ländrygg $-1,004$ respektive $-0,809$ och genomsnittligt Z-värde för BMD helkropp $-0,866$ respektive $-0,584$ vid baslinjen. Genomsnittliga förändringar vid vecka 48 (slutet av den dubbelblinda fasen) var $-0,215$ respektive $-0,165$ i Z-värdet för BMD ländrygg, och $-0,254$ respektive $-0,179$ i Z-värdet för BMD helkropp för tenofovirdisoproxilgruppen respektive placebogruppen. Den genomsnittliga ökningsfrekvensen av BMD var mindre i tenofovirdisoproxilgruppen jämfört med placebogruppen. Vid vecka 48 hade sex ungdomar i tenofovirdisoproxilgruppen och en ungdom i placebogruppen en signifikant förlust av BMD i ländryggen (definierad som $> 4\%$ förlust). Bland de 28 patienter som fick 96 veckors behandling med tenofovirdisoproxil sjönk Z-värdena för BMD med $-0,341$ för ländrygg och $-0,458$ för helkropp.

I studie GS-US-104-0352 randomiserades 97 behandlingserfarna patienter med en ålder på 2 till < 12 år och stabil virologisk suppression med regimer innehållande stavudin eller zidovudin till att antingen ersätta stavudin eller zidovudin med tenofovirdisoproxil ($n=48$) eller fortsätta med sin ursprungliga regim ($n=49$) under 48 veckor. Vid vecka 48 hade 83% av patienterna i tenofovirdisoproxilgruppen och 92% av patienterna i behandlingsgruppen med stavudin eller zidovudin koncentrationer av hiv-1-RNA < 400 kopior/ml. Skillnaden i andelen patienter som upprätthöll < 400 kopior/ml vid vecka 48 påverkades i första hand av det större antalet avbrutna behandlingar i behandlingsgruppen med tenofovirdisoproxil. Efter exklusion av saknade data var det 91% av patienterna i behandlingsgruppen med tenofovirdisoproxil och 94% av patienterna i behandlingsgruppen med stavudin eller zidovudin som hade koncentrationer av hiv-1-RNA < 400 kopior/ml vid vecka 48.

Minskning av BMD har rapporterats för pediatrika patienter. För patienter som fick behandling med tenofovirdisoproxil respektive stavudin eller zidovudin var genomsnittligt Z-värde för BMD ländrygg $-1,034$ respektive $-0,498$ och genomsnittligt Z-värde för BMD helkropp $-0,471$ respektive $-0,386$ vid baslinjen. Genomsnittliga förändringar vid vecka 48 (slutet av den randomiserade fasen) var $0,032$ respektive $0,087$ i Z-värdet för BMD ländrygg, och $-0,184$ respektive $-0,027$ i Z-värdet för BMD helkropp för tenofovirdisoproxilgruppen respektive gruppen med stavudin eller zidovudin. Genomsnittsfrekvensen för benökning vid vecka 48 var likartad för behandlingsgrupperna som fått tenofovirdisoproxil respektive stavudin eller zidovudin. Den totala benökningen var mindre i behandlingsgruppen med tenofovirdisoproxil jämfört med behandlingsgruppen med stavudin eller zidovudin. En patient som behandlades med tenofovirdisoproxil och ingen patient som behandlades med stavudin eller zidovudin upplevde en signifikant ($> 4\%$) förlust i BMD ländrygg vid vecka 48. Z-värdena för BMD sjönk med $-0,012$ för ländrygg och med $-0,338$ för helkropp hos de 64 patienter som behandlades med tenofovirdisoproxil under 96 veckor. Z-värden för BMD justerades inte för längd eller kroppsvikt.

I studie GS-US-104-0352 sattes behandlingen med studieläkemedlet ut hos 8 av 89 patienter ($9,0\%$) som exponerats för tenofovirdisoproxil på grund av njurbiverkningar. Fem patienter ($5,6\%$) uppvisade provresultat som kliniskt överensstämde med proximal renal tubulopati, varav fyra avbröt behandlingen med tenofovirdisoproxil (mediantiden för exponering för tenofovirdisoproxil var 331 veckor).

Säkerhet och effekt för Stribild för barn under 12 års ålder har inte fastställts (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter oral administrering av Stribild med föda till hiv-1-infekterade patienter observerades maximala plasmakoncentrationer 4 timmar efter dosering för elvitegravir, 3 timmar efter dosering för kobicistat, 3 timmar efter dosering för emtricitabin och 2 timmar efter dosering för tenofovir efter den snabba omvandlingen av tenofovirdisoproxil. Genomsnittligt C_{max} , AUC_{tau} respektive C_{trough} (genomsnitt $\pm$ SD) vid steady-state efter flera doser av Stribild till hiv-1-infekterade patienter var $1,7 \pm 0,39$ $\mu\text{g/ml}$, $23 \pm 7,5$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ och $0,45 \pm 0,26$ $\mu\text{g/ml}$ för elvitegravir, vilket ger en hämmande kvot på cirka 10

(kvoten C_{trough} : proteinbindingsjusterat IC_{95} för vildtyp hiv-1-virus). Motsvarande genomsnittligt C_{max} , AUC_{tau} respektive C_{trough} (genomsnitt $\pm$ SD) vid steady-state var $1,1 \pm 0,40 \mu\text{g/ml}$, $8,3 \pm 3,8 \mu\text{g}\cdot\text{h/m}$ och $0,05 \pm 0,13 \mu\text{g/ml}$ för kobicistat, $1,9 \pm 0,5 \mu\text{g/ml}$, $13 \pm 4,5 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ och $0,14 \pm 0,25 \mu\text{g/ml}$ för emtricitabin och $0,45 \pm 0,16 \mu\text{g/mL}$, $4,4 \pm 2,2 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ och $0,1 \pm 0,08 \mu\text{g/ml}$ för tenofovir.

I förhållande till fasta ledde administrering av Stribild med en lätt måltid (cirka 373 kcal, 20 % fett) eller en fettrik måltid (cirka 800 kcal, 50 % fett) till ökade exponeringar av elvitegravir och tenofovir. För elvitegravir ökade C_{max} och AUC med 22 % respektive 36 % med en lätt måltid och 56 % respektive 91 % med en fettrik måltid. C_{max} och AUC för tenofovir ökade med 20 % respektive 25 % med en lätt måltid medan C_{max} var opåverkat och AUC ökade med 25 % med en fettrik måltid. Kobicistatexponeringar påverkades inte av en lätt måltid och även om en liten minskning på 24 % respektive 18 % sågs för C_{max} respektive AUC med en fettrik måltid, observerades ingen förändring av dess läkemedelsförstärkande effekt på elvitegravir. Emtricitabinexponeringar påverkades inte av en lätt eller fettrik måltid.

Distribution

Elvitegravir är till 98-99 % bundet till humana plasmaproteiner och bindningen är oberoende av läkemedelskoncentration över intervallet 1 ng/ml till 1 600 ng/ml. Genomsnittlig plasma: blod-koncentrationskvot var 1,37. Kobicistat är till 97-98 % bundet till humana plasmaproteiner och genomsnittlig plasma: blod-kvot för läkemedelskoncentrationen var 2.

Efter intravenös administrering beräknades distributionsvolymen för emtricitabin och tenofovir till cirka 1 400 ml/kg respektive 800 ml/kg. Efter oral administrering av emtricitabin eller tenofovirdisoproxil distribueras emtricitabin och tenofovir i stor utsträckning till hela kroppen. Bindningen av emtricitabin till humana plasmaproteiner *in vitro* var < 4 % och oberoende av koncentrationen i ett område mellan 0,02 och 200 $\mu\text{g/ml}$. Vid maximala plasmakoncentrationer var genomsnittlig plasma: blod-kvot för läkemedelskoncentrationen cirka 1,0 och genomsnittlig sperma: plasma-kvot för läkemedelskoncentrationen var cirka 4,0. Tenofovirs proteinbindning *in vitro* var mindre än 0,7 och 7,2 % till plasma- respektive serumprotein vid en tenofovirkoncentration mellan 0,01 och 25 $\mu\text{g/ml}$.

Metabolism

Elvitegravir genomgår oxidativ metabolism via CYP3A (huvudväg) och glukuronidering via UGT1A1/3-enzym (mindre väg). Efter oral administrering av boostat [^{14}C]elvitegravir, var elvitegravir den dominerande typen i plasma, motsvarande cirka 94 % av den cirkulerande radioaktiviteten. Aromatisk och alifatisk hydroxilerings- eller glukuronideringsmetaboliter finns i mycket låga nivåer, visar mycket låg anti-hiv-aktivitet och bidrar inte till den totala antivirala aktiviteten hos elvitegravir.

Kobicistat metaboliseras via CYP3A- och/eller CYP2D6-medierad oxidering och genomgår inte glukuronidering. Efter oral administrering av [^{14}C]kobicistat var 99 % av den cirkulerande radioaktiviteten i plasma oförändrat kobicistat.

In vitro-studier indikerar att emtricitabin inte är en hämmare av humana CYP450-enzym. Efter administrering av [^{14}C]emtricitabin återfanns hela dosen av emtricitabindosen i urin (cirka 86 %) och faeces (cirka 14 %). 13 % av dosen återfanns i urinen som tre förmodade metaboliter. Metabolismen av emtricitabin inkluderar oxidation av tioldelen för att bilda 3'-sulfoxiddiastereomerer (cirka 9 % av dosen) och konjugation med glukuronsyra för att bilda 2'-O-glukuronid (cirka 4 % av dosen). Inga andra metaboliter kunde identifieras.

In vitro-studier har visat att varken tenofovirdisoproxil eller tenofovir är substrat för CYP450-enzymerna. Dessutom, vid koncentrationer som var betydligt högre (cirka 300 gånger högre) än de som observerats *in vivo* hämmade tenofovir *in vitro* inte läkemedelsmetabolism medierad av någon av de viktiga humana CYP450-isoformer är inblandade i läkemedelsmetabolism (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1 eller CYP1A1/2). Tenofovirdisoproxil hade ingen effekt på någon av

CYP450-isoformerna, förutom CYP1A1/2, för vilken en liten (6 %) men statistiskt signifikant minskning av metabolismen av CYP1A1/2-substrat observerades.

Eliminering

Efter oral administrering av [¹⁴C]elvitegravir/ritonavir återfanns 94,8 % av dosen i faeces vilket överensstämmer med den hepatobiliära elimineringen av elvitegravir; 6,7 % av den administrerade dosen återfanns i urinen. Medianvärdet för terminal halveringstid i plasma för elvitegravir efter administrering av Stribild är cirka 12,9 timmar.

Efter oral administrering av [¹⁴C]kobicistat återfanns 86 % och 8,2 % av dosen i faeces respektive urin. Medianvärdet för terminal halveringstid i plasma för kobicistat efter administrering av Stribild är cirka 3,5 timmar och de kobocistatassocierade exponeringarna ger ett C_{trough} för elvitegravir som är 10 gånger högre än proteinbindningsjusterat IC₉₅ för vildtyp hiv-1-virus.

Emtricitabin utsöndras huvudsakligen via njurarna och den givna dosen återfinns fullständigt i urin (cirka 86 %) och faeces (cirka 14 %). Tretton procent av emtricitabindosen återfanns i urinen som tre metaboliter. Systemiskt clearance av emtricitabin var i medeltal 307 ml/min. Efter oral administrering är halveringstiden för eliminationen av emtricitabin cirka 10 timmar.

Tenofovir utsöndras huvudsakligen via njurarna både via filtration och ett aktivt tubulärt transportsystem (human organic anion transporter [hOAT1]) med cirka 70-80 % av dosen utsöndrad oförändrad i urinen efter intravenös administrering. Skenbart clearance var i medeltal cirka 307 ml/min. Njurclearance har uppskattats till cirka 210 ml/min, vilket är högre än den glomerulära filtrationshastigheten. Detta indikerar att aktiv tubulär sekretion är en viktig del i elimineringen av tenofovir. Efter oral administrering är halveringstiden för eliminationen av tenofovir cirka 12-18 timmar.

Äldre

Elvitegravirs, kobicistats, emtricitabins och tenofovirs farmakokinetik har inte utvärderats hos äldre (över 65 år).

Kön

Inga kliniskt relevanta skillnader i farmakokinetiken på grund av kön har identifierats för kobicistat-boostat elvitegravir, emtricitabin och tenofovirdisoproxil.

Etnicitet

Inga kliniskt relevanta skillnader i farmakokinetiken på grund av etnicitet har identifierats för kobicistat-boostat elvitegravir, emtricitabin och tenofovirdisoproxil.

Pediatrik population

Exponeringen för elvitegravir och tenofovir hos pediatrika patienter med en ålder på 12 till < 18 år som fick Stribild i GS-US-236-0112 ökades med 30 % respektive 37 %, jämfört med tidigare vuxna kontrollpatienter. Exponering för tenofovir var i samma intervall som observerats för regimer innehållande tenofovirdisoproxil och boostad proteashämmare. Exponeringen för kobicistat och emtricitabin hos pediatrika patienter med en ålder på 12 till < 18 år var likartad den uppnådda exponeringen hos vuxna.

Elvitegravirs eller kobicistats farmakokinetik hos pediatrika patienter < 12 års ålder är inte helt fastställd.

Nedsatt njurfunktion

En studie av farmakokinetiken för kobicistat-boostat elvitegravir utfördes på icke-hiv1-infekterade patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance under 30 ml/min). Inga kliniskt relevanta skillnader i elvitegravirs eller kobicistats farmakokinetik observerades mellan patienter med gravt nedsatt njurfunktion och friska frivilliga. Ingen dosjustering är nödvändig för elvitegravir eller kobicistat för patienter med nedsatt njurfunktion. Emtricitabins och tenofovirs farmakokinetik är förändrad hos patienter med nedsatt njurfunktion. Hos patienter med kreatininclearance under 50 ml/min eller terminal njursvikt som kräver dialys var $C_{\max}$ och AUC för emtricitabin och tenofovir förhöjda (se avsnitt 4.4).

Nedsatt leverfunktion

Både elvitegravir och kobicistat metaboliseras och elimineras primärt av levern. En studie av farmakokinetiken för kobicistat-boostat elvitegravir utfördes på icke-HIV1-infekterade patienter med måttligt nedsatt leverfunktion. Inga kliniskt relevanta skillnader i elvitegravirs eller kobicistats farmakokinetik observerades mellan patienter med måttligt nedsatt funktion och friska frivilliga. Ingen dosjustering är nödvändig för elvitegravir eller kobicistat för patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion. Effekten av gravt nedsatt leverfunktion på farmakokinetiken för elvitegravir eller kobicistat har inte studerats. Emtricitabins farmakokinetik har inte studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion. Emtricitabin metaboliseras dock inte signifikant via leverenzymen, så effekten av nedsatt leverfunktion bör vara begränsad. Kliniskt relevanta förändringar av tenofovirs farmakokinetik hos patienter med nedsatt leverfunktion har inte observerats. Således krävs ingen dosjustering av tenofovirdisoproxil hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Samtidig infektion med hepatit B- och/eller hepatit C-virus

Emtricitabins och tenofovirdisoproxils farmakokinetik har inte helt utvärderats hos patienter med samtidig infektion med hepatit B- och/eller C-virus. Begränsade data från en populationsfarmakokinetisk analys (n = 24) tyder på att samtidig infektion med hepatit B- och/eller hepatit C-virus inte hade någon kliniskt relevant effekt på exponeringen för rilpivirin av boostat elvitegravir.

Graviditet och postpartum

Resultaten som rapporterats från en prospektiv studie (IMPAACT P1026s) visade att behandlingar med kobicistat och elvitegravir under graviditeten föranleder lägre exponeringar för elvitegravir och kobicistat (tabell 5).

Tabell 5: Förändringar av farmakokinetiska parametrar från IMPAACT P1026s-studien för elvitegravir och kobicistat hos kvinnor som behandlas med kobicistat och elvitegravir under graviditetens andra och tredje trimester jämfört med parade postpartumdata

Jämförelse med parade postpartumdata, n	Medelförändring i % av elvitegravirs farmakokinetiska parametrar ^a			Medelförändring i % av kobicistats farmakokinetiska parametrar ^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 = andra trimestern; 3T = tredje trimestern; PP = postpartum

a parade jämförelser

b P < 0,10 jämfört med postpartum

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Elvitegravir var negativt i ett bakteriellt mutagenicitetstest (Ames test) *in vitro* och negativt i en mikrokärnanalys *in vivo* på råttor vid doser upp till 2 000 mg/kg. I ett kromosomavvikelsestest *in vitro* var elvitegravir negativt med metabol aktivering, men ett tvetydigt svar observerades utan aktivering.

Kobicistat var inte mutagen eller klastogen i vanliga genotoxicitetsanalyser. *Ex vivo*-studier på kanin och *in vivo*-studier på hund tyder på att kobicistat har en liten potential för QT-förlängning, kan leda till en lätt förlängning av PR-intervallet och minska vänsterkammarfunktionen vid koncentrationer som är minst 11 gånger högre än exponeringen hos människa vid den rekommenderade dosen 150 mg dagligen. I en human klinisk studie på 35 friska frivilliga indikerade ekokardiogram vid baslinjen och efter administrering av 150 mg kobicistat en gång dagligen i minst 15 dagar ingen kliniskt signifikant förändring av vänsterkammarfunktionen.

Reproduktionstoxikologiska studier på råttor och kanin med kobicistat visade inga effekter på parning, fertilitet, dräktighet eller fosterparametrar. Ökad postimplantationsförlust och minskad fostervikt observerades hos råttor och var associerade med signifikanta minskningar av maternell kroppsvikt med 125 mg/kg/dag.

Långsiktiga karcinogenicitetsstudier med oralt elvitegravir and kobicistat visade ingen karcinogen potential hos mus och råttor.

Gängse studier avseende emtricitabins säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

Gängse studier avseende tenofovirdisoproxil's säkerhetsfarmakologi, gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa. Fynd i studier avseende allmäntoxicitet hos råttor, hundar och apor vid exponeringar större än eller lika stora som klinisk exponering, inkluderar förändringar i njurar och skelett och en sänkning av fosfathalten i serum. Dessa effekter bedöms vara möjliga vid klinisk användning. Toxisk påverkan på skelettet diagnostiserades som osteomalaci (apor) och minskad mineraltäthet i skelettet (råttor och hundar). Reproduktionstoxicitetsstudier på råttor och kaniner visade inga effekter på parnings-, fertilitets-, dräktighets- eller fosterparametrar. Tenofovirdisoproxil reducerade emellertid viabilitet och vikt hos avkomma i peri-postnatala toxicitetsstudier vid maternellt toxiska doser.

De aktiva substanserna elvitegravir, kobicistat och tenofovirdisoproxil är beständiga i miljön.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Kroskarmellosnatrium (E468)
Hydroxipropylcellulosa (E463)
Laktos (som monohydrat)
Magnesiumstearat (E572)
Mikrokristallin cellulosa (E460)
Silikondioxid (E551)
Natriumlaurylsulfat

Filmdragering

Indigokarmin (E132)
Makrogol 3350 (E1521)
Polyvinylalkohol (delvis hydrolyserad) (E1203)
Talk (E553b)
Titandioxid (E171)
Gul järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Tillslut burken väl.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Burk av polyeten med hög densitet (HDPE) och barnskyddande förslutning av polypropen, innehållande 30 filmdragerade tabletter och torkmedel (kiselgel).

Följande förpackningsstorlekar finns tillgängliga: Ytterkartonger som innehåller 1 burk med 30 filmdragerade tabletter och ytterkartong som innehåller 90 (3 burkar med 30) filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 24 maj 2013
Datum för den senaste förnyelsen: 19 april 2018

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

{MM/ÅÅÅÅ}

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR
TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET
FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN
SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

**A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH
ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

**D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV
ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ
INNERFÖRPACKNINGEN**

MÄRKNING PÅ KARTONG OCH BURK

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Stribild 150 mg/150 mg/200 mg/245 mg filmdragerade tabletter
elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofovirdisoproxil

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En filmdragerad tablett innehåller 150 mg elvitegravir, 150 mg kobicistat, 200 mg emtricitabin och 245 mg tenofovirdisoproxil (motsvarande 300 mg tenofovirdisoproxilfumarat eller 136 mg tenofovir).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos, se bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

30 filmdragerade tabletter.

30 tabletter.

90 (3 burkar med 30) filmdragerade tabletter.

90 (3 burkar med 30) tabletter.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Ska sväljas.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Tillslut burken väl.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/13/830/001 30 filmdragerade tabletter
EU/1/13/830/002 90 (3 burkar med 30) filmdragerade tabletter

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Stribild [Bara på yttre förpackningen]

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen. [Bara på yttre förpackningen]

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC {nummer}
SN {nummer}
NN {nummer}
[Bara på yttre förpackningen]

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Stribild 150 mg/150 mg/200 mg/245 mg filmdragerade tabletter elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofoviridisoproxil

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Stribild är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Stribild
3. Hur du tar Stribild
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Stribild ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Stribild är och vad det används för

Stribild innehåller fyra aktiva substanser:

- **elvitegravir**, ett antiretroviralt läkemedel som kallas integrashämmare
- **kobicistat**, en booster (*farmakokinetisk förstärkare*) av effekterna av elvitegravir
- **emtricitabin**, ett antiretroviralt läkemedel som kallas omvänd transkriptashämmare av nukleosidtyp (NRTI)
- **tenofoviridisoproxil**, ett antiretroviralt läkemedel som kallas omvänd transkriptashämmare av nukleotidtyp (NtRTI).

Stribild är en en-tablettsbehandling för humant immunbristvirusinfektion (hiv) hos vuxna.

Stribild är även avsett för behandling av hiv-1-infektion hos ungdomar från 12 till < 18 år med en kroppsvikt på minst 35 kg och som redan har behandlats med andra hiv-läkemedel som har orsakat biverkningar.

Stribild minskar mängden hiv i kroppen. Därmed förstärks immunsystemet och risken för att utveckla sjukdomar som förknippas med hiv-infektion minskar.

2. Vad du behöver veta innan du tar Stribild

Ta inte Stribild

- Om du är allergisk mot **elvitegravir, kobicistat, emtricitabin, tenofovir, tenofoviridisoproxil** eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6 i bipacksedeln).
- Om du har avslutat behandling med något läkemedel som innehåller **tenofoviridisoproxil** på inrådan av läkare efter problem med njurfunktionen.
- Om du tar något av dessa läkemedel:
 - **alfuzosin** (används för att behandla förstorad prostatakörtel)
 - **amiodaron, kinidin** (används för att korrigera oregelbundna hjärtslag)
 - **dabigatran** (används för att förhindra och behandla blodproppar)

- **karbamazepin, fenobarbital, fenytoin** (används för att förhindra krampanfall)
- **rifampicin** (används för att förebygga och behandla tuberkulos och andra infektioner)
- **dihydroergotamin, ergotamin, ergometrin** (används för att behandla migränhuvudvärk)
- **cisaprid** (används för att lindra vissa magproblem)
- **johannesört** (*Hypericum perforatum*, ett naturläkemedel som används för depression och ångest) eller produkter som innehåller johannesört
- **lovastatin, simvastatin** (används för att sänka kolesterolhalten i blodet)
- **pimozid, lurasidon** (används för att behandla onormala tankar eller känslor)
- **sildenafil** (används för att behandla pulmonell arteriell hypertension – en lungsjukdom som gör det svårt att andas)
- **midazolam** (oralt administrerat), **triazolam** (används för att hjälpa dig sova och/eller minska ångest)

→ Om något av detta gäller dig, ska du inte ta Stribild och informera din läkare omedelbart.

Varningar och försiktighet

Din behandling med Stribild måste hela tiden följas upp av läkare.

Detta läkemedel botar inte hiv-infektion. Medan du tar Stribild kan du fortfarande utveckla infektioner eller andra sjukdomar som förknippas med hiv-infektion.

Tala med läkare innan du tar Stribild:

- **Om du har njurproblem** eller tidigare har haft njurproblem eller om prover har visat att du har problem med njurarna. Läkaren överväger noggrant om du ska få behandling med Stribild.

Stribild kan påverka dina njurar. Innan du börjar med behandlingen kommer din läkare att ordinera några blodprov för att kontrollera att dina njurar fungerar normalt. Din läkare kommer också att ordinera blodprover under behandlingen för att kontrollera dina njurar.

Stribild tas vanligen inte tillsammans med andra läkemedel som kan skada njurarna (se Andra läkemedel och Stribild). Om det är oundvikligt, kommer din läkare att kontrollera din njurfunktion oftare.

- **Om du lider av benskörhet**, tidigare har haft benfrakturer, eller har problem med skelettet.

Skelettproblem (som manifesterar sig som ihållande eller förvärrad skelettvärk och som ibland leder till frakturer) kan också förekomma på grund av skada på njurtubuliceller (se avsnitt 4, *Eventuella biverkningar*). Tala om för din läkare om du har skelettvärk eller frakturer.

Tenofovirdisoproxil kan också orsaka förlust av benmassa.

Sammantaget är effekterna av tenofovirdisoproxil på långvarig skeletthälsa och framtida frakturrisk hos vuxna och barn ovissa.

- **Om du har leverproblem eller har haft leversjukdom, inklusive hepatit.** Patienter med leversjukdom, inklusive kronisk hepatit B eller C, som behandlas med antiretrovirala medel löper ökad risk för svåra och eventuellt dödliga leverkomplikationer. Om du har hepatit B, kommer din läkare att omsorgsfullt välja den bästa behandlingen för dig.

Om du har hepatit B-infektion kan leverbesvären förvärras efter det att du slutar att ta Stribild. Det är viktigt att du inte slutar att ta Stribild utan att prata med din läkare (se avsnitt 3, Sluta inte att ta Stribild).

- **Om du är över 65 år.** Stribild har inte studerats hos patienter över 65 år. Om du är äldre än så och har ordinerats Stribild, kommer din läkare att kontrollera dig noga.

→ Om något av detta gäller dig, tala med läkaren innan du tar Stribild.

När du tar Stribild

När du har börjat att ta Stribild ska du vara observant på:

- eventuella tecken på inflammation eller infektion
- benproblem

→ Kontakta omedelbart läkare om du får något av dessa symtom.

Barn och ungdomar

Ge inte detta läkemedel till barn under 12 år. Användning av Stribild hos barn under 12 års ålder och som väger mindre än 35 kg har inte studerats.

Andra läkemedel och Stribild

Det finns vissa läkemedel som du aldrig får ta med Stribild

Dessa nämns under rubriken ovan "Ta inte Stribild – Om du tar något av dessa läkemedel".

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit **andra läkemedel**.

Stribild kan påverka eller påverkas av andra läkemedel. Detta kan leda till att mängden Stribild eller andra läkemedel i blodet påverkas. Läkemedlen kanske då inte verkar på rätt sätt eller så kan eventuella biverkningar förvärras. I vissa fall kan läkaren behöva ändra dosen eller kontrollera mängden läkemedel i blodet.

Det är särskilt viktigt att du talar med läkaren om du tar något av följande:

- **alla andra läkemedel som innehåller:**
 - tenofovirdisoproxil
 - tenofoviralafenamid
 - lamivudin
 - adefovirdipivoxil
- **läkemedel som kan skada njurarna, t.ex.:**
 - aminoglykosider (t.ex. streptomycin, neomycin och gentamicin), vankomycin (för bakterieinfektioner)
 - foskarnet, ganciklovir, cidofovir (för virusinfektioner)
 - amfotericin B, pentamidin (för svampinfektioner)
 - interleukin-2 (kallas också aldesleukin) (för att behandla cancer)
 - icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID-preparat, för att lindra skelett- eller muskelsmärta)

Det är också viktigt att du talar om för läkaren om du tar något av följande typer av läkemedel:

- **antimykotika**, används för behandling av svampinfektioner, t.ex.:
 - ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, flukonazol och posakonazol
- **antivirala medel**, används för behandling av hepatit C-infektion:
 - ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir och sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir
- **antibiotika**, används för behandling av bakterieinfektioner som tuberkulos och omfattar:
 - rifabutin, klaritromycin eller telitromycin
- **antidepressiva**, används för behandling av depression:
 - läkemedel som innehåller trazodon eller escitalopram

- **sedativa och hypnotika**, används för behandling av oro:
 - buspiron, klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam och zolpidem
- **immunsuppressiva**, används för att kontrollera kroppens immunförsvar efter en transplantation, t.ex.:
 - ciklosporin, sirolimus och takrolimus
- **kortikosteroider**, inklusive:
 - betametason, budesonid, flutikason, mometason, prednison, triamkinolon.
 Dessa läkemedel används för att behandla allergier, astma, inflammatoriska tarmsjukdomar, inflammatoriska tillstånd i huden, ögon, leder och muskler och andra inflammatoriska tillstånd. Dessa läkemedel tas vanligtvis oralt, inandas, injiceras eller appliceras på huden eller ögat. Om det inte finns några alternativ ska läkemedlet användas endast efter läkarbedömning och under noggrann övervakning av din läkare för biverkningar av kortikosteroider.
- **läkemedel som används för behandling av diabetes:**
 - metformin
- **p-piller**, används för att förhindra graviditet
- **läkemedel mot erektil dysfunktion**, används för behandling av impotens, t.ex.:
 - sildenafil, tadalafil och vardenafil
- **hjärtläkemedel**, t.ex.:
 - digoxin, disopyramid, flekainid, lidokain, mexilitin, propafenon, metoprolol, timolol, amlodipin, diltiazem, felodipin, nikardipin, nifedipin och verapamil
- **läkemedel som används för behandling av pulmonell arteriell hypertension:**
 - bosentan
- **antikoagulan**s, används för att förhindra och behandla blodproppar, t.ex.:
 - warfarin, edoxaban, apixaban och rivaroxaban
- **bronkodilatorer**, används för behandling av astma och andra lungbesvär:
 - salmeterol
- **kolesterolsänkande läkemedel**, t.ex.:
 - rosuvastatin, atorvastatin, pravastatin, fluvastatin och pitavastatin
- **läkemedel som används för behandling av gikt:**
 - kolchicin
- **trombocythämmande läkemedel**, används för att minska risken för blodproppar, t.ex.:
 - klopidoogrel
- **läkemedel eller kosttillskott som innehåller mineraler (som magnesium, aluminium, kalcium, järn, zink)**, t.ex.:
 - mineraltillskott, vitaminer (inklusive multivitamin), antacida (läkemedel mot sur mage) och laxermedel

→ Om du tar läkemedel, kosttillskott, antacida eller laxermedel som innehåller mineraler (som magnesium, aluminium, kalcium, järn, zink), ta dem minst 4 timmar före eller minst 4 timmar efter Stribild.

→ Tala om för läkaren om du tar något av dessa eller andra läkemedel. Du ska inte avbryta behandlingen utan att tala med din läkare.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

- **Tala omedelbart om för din läkare om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn.** Gravida kvinnor ska inte ta Stribild. Mängden av detta läkemedel i blodet kan minska under graviditeten, vilket kan göra att det slutar verka ordentligt.
- **Använd en effektiv preventivmetod** medan du tar Stribild.
- **Amma inte under behandling med Stribild.** Detta på grund av att några av de aktiva substanserna i detta läkemedel utsöndras i människans bröstmjölk.
- Amning rekommenderas inte för kvinnor som lever med hiv eftersom hiv-infektion kan överföras till barnet via bröstmjölken.

- Om du ammar eller funderar på att amma ska du diskutera detta med din läkare **så snart som möjligt**.

Körförmåga och användning av maskiner

Stribild kan orsaka yrsel, trötthet eller sömnlöshet. Kör inte bil och använd inte verktyg eller maskiner om du känner dig påverkad av att du tar Stribild.

Stribild innehåller laktos

Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

Stribild innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du tar Stribild

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Rekommenderad dos för vuxna och ungdomar med en ålder på 12 till mindre än 18 år som väger minst 35 kg:

- **En tablett om dagen via munnen tillsammans med föda.** Du får inte tugga, krossa eller dela tabletten.

Ta alltid den dos som läkaren har ordinerat för att garantera att läkemedlet är effektivt och för att minska utvecklingen av resistens mot behandlingen. Ändra inte dosen såvida inte läkaren säger åt dig att göra det.

Om du tar läkemedel, kosttillskott, antacida eller laxermedel som innehåller mineraler (som magnesium, aluminium, kalcium, järn, zink), ta dem minst 4 timmar före eller minst 4 timmar efter Stribild.

Om du har tagit för stor mängd av Stribild

Om du av misstag tar mer än den ordinerade dosen av Stribild kan risken för biverkningar med detta läkemedel öka (se avsnitt 4, Eventuella biverkningar).

Kontakta omedelbart din läkare eller närmaste akutmottagning för att få råd. Spara burken så att du enkelt kan beskriva vad du har tagit.

Om du har glömt att ta Stribild

Det är viktigt att du inte missar någon dos Stribild.

Om du missar en dos:

- **och du märker det inom 18 timmar** efter den tidpunkt då du brukar ta Stribild, måste du ta tabletten så snart som möjligt. Tabletten måste alltid tas med föda. Ta sedan nästa dos som vanligt.
- **och du märker det 18 timmar eller mer** efter den tidpunkt då du brukar ta Stribild, ta inte den missade dosen. Vänta och ta nästa dos med föda vid dess ordinarie tidpunkt.

Om du kräks inom mindre än 1 timme efter en dos Stribild, ta en ny tablett med föda.

Sluta inte att ta Stribild

Sluta inte att ta Stribild utan att prata med din läkare. Om du slutar att ta Stribild kan det allvarligt påverka ditt svar på framtida behandling. Om du av något skäl slutar med Stribild prata med din läkare innan du börjar ta Stribild-tabletter igen.

När ditt förråd av Stribild börjar ta slut, skaffa mer från läkaren eller apotekspersonalen. Detta är mycket viktigt eftersom mängden av virus kan börja öka även om du bara slutar med läkemedlet en kort tid. Sjukdomen kan sedan bli svårare att behandla.

Om du har hiv-infektion och kronisk hepatit B-infektion, är det särskilt viktigt att du inte avslutar Stribild-behandlingen utan att först prata med din läkare. Du kan behöva lämna blodprover i flera månader efter avslutad behandling. Hos vissa patienter med framskriden leversjukdom eller cirros, rekommenderas inte att behandlingen avslutas eftersom detta kan leda till att hepatiten försämras, vilket kan vara livshotande.

→ **Informera din läkare omedelbart** om varje nytt och oväntat symtom som uppträder efter avslutad behandling, särskilt symtom som du vanligtvis förknippar med din hepatit B-infektion (t.ex. om din hud eller dina ögonvitor gulnar, du får mörk ”tefärgad” urin, ljus avföring, tappar aptiten i flera dagar eller längre, känner illamående eller kräks, eller får smärtor i magtrakten).

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Under hiv-behandling kan viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet förekomma. Detta hänger delvis ihop med återställd hälsa och livsstil, men när det gäller blodlipider kan det ibland finnas ett samband med hiv-läkemedlen. Läkaren kommer att göra tester för att hitta sådana förändringar.

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Vid behandling av hiv-infektion är det inte alltid möjligt att veta vilka av de oönskade effekterna som orsakas av Stribild, av andra läkemedel som du tar eller av hiv-sjukdomen.

Eventuella allvarliga biverkningar: Kontakta omedelbart läkare

- **Laktacidosis** (för mycket mjölksyra i blodet) är en sällsynt men potentiellt livshotande biverkning av vissa hiv-läkemedel. Laktacidosis förekommer oftare hos kvinnor – särskilt om de är överviktiga och hos människor med leversjukdom. Följande kan vara tecken på laktacidosis:
 - djup, snabb andning
 - trötthet eller dåsighet
 - illamående, kräkning
 - magsmärta

→ **Kontakta omedelbart läkare om du tror att du kan ha laktacidosis.**

- **Något tecken på inflammation eller infektion.** Hos vissa patienter med framskriden hiv-infektion (AIDS) som tidigare har haft opportunistiska infektioner (infektioner som uppträder hos människor med försvagat immunsystem) kan tecken och symtom på inflammation från tidigare infektioner uppträda inom kort efter det att hiv-behandling har påbörjats. Man tror att dessa symtom beror på att kroppens immunsystem har stärkts så att kroppen kan bekämpa infektioner som kan ha funnits utan att ge några tydliga symtom. I tillägg till de opportunistiska infektionerna, kan autoimmuna sjukdomar (ett tillstånd som inträffar när immunsystemet attackerar frisk kroppsvävnad) också uppkomma efter att du börjat ta läkemedel för behandling av din hiv-infektion. Autoimmuna sjukdomar kan uppkomma många månader efter att behandlingen påbörjats. Om du noterar några symtom på infektion eller andra symtom som muskelsvaghet,

svaghet som börjar i händer och fötter och förflyttar sig mot bålen, hjärklappningar, skakningar eller hyperaktivitet, kontakta omedelbart läkare för att få nödvändig behandling.

→ **Om du märker något symptom på inflammation eller infektion, informera din läkare omedelbart.**

Mycket vanliga biverkningar

(kan uppträda hos minst 1 av 10 behandlade patienter)

- diarré
- kräkningar
- illamående
- svaghetskänsla
- huvudvärk, yrsel
- utslag

Prover kan också visa:

- sänkning av fosfathalten i blodet
- höjda nivåer av kreatinkinas i blodet som kan orsaka muskelsmärta och muskelsvaghet

Vanliga biverkningar

(kan uppträda hos 1 till 10 av 100 behandlade patienter)

- nedsatt aptit
- sömnsvårigheter (*insomni*), onormala drömmar
- smärta, buksmärta
- matsmältningsbesvär vilket resulterar i obehag efter måltider (*dyspepsi*)
- känsla av uppsvälldhet
- förstoppning, gasbildning (*flatulens*)
- hudutslag (inklusive röda prickar eller hudfläckar ibland med blåsbildning och svullnad av huden) som kan vara allergiska reaktioner, klåda, missfärgning av huden inklusive mörka fläckar på huden
- andra allergiska reaktioner
- trötthet
- förlust av benmassa

Prover kan också visa:

- lågt antal vita blodkroppar (som kan innebära att du är mer benägen att få infektion)
- förhöjt blodsocker, förhöjda halter av fettsyror (triglycerider), bilirubin i blodet
- lever- och bukspottkörtelbesvär
- förhöjda nivåer av kreatinin i blodet

Mindre vanliga biverkningar

(kan uppträda hos upp till 1 av 100 behandlade patienter)

- självmordstankar och självmordsförsök (hos patienter som har haft depression eller psykiatriska besvär tidigare), depression
- ryggsmärta orsakad av njurbesvär, inklusive njursvikt. Läkaren kan ta blodprover för att se om njurarna fungerar som de ska
- skada i njuren (njurtubuliceller)
- svullnad av ansikte, läppar, tunga eller hals
- smärta i buken (magen) orsakad av inflammation i bukspottkörteln (*pankreatit*)
- muskelnedbrytning, muskelsmärta eller muskelsvaghet

Prover kan också visa:

- anemi (lågt antal röda blodkroppar)
- sänkta nivåer av kalium i blodet
- förändringar i urinen

Sällsynta biverkningar

(kan uppträda hos upp till 1 av 1 000 behandlade patienter)

- laktacidosis (se Eventuella allvarliga biverkningar: Kontakta omedelbart läkare)
- gul hy eller gula ögon, klåda, eller smärta i buken (magen) orsakad av inflammation i levern (*hepatit*)
- fettlever
- njurinflammation (*nefrit*)
- du kissar mycket och att du känner dig törstig (*nefroge diabetes insipidus*)
- nedsatt benhårdhet (som orsakar bensmärta och ibland leder till frakturer)

Nedbrytning av muskelceller, nedsatt benhårdhet (som orsakar bensmärta och ibland leder till frakturer), muskelsmärta, muskelsvaghet och sänkta kalium- eller fosfathalter i blodet kan förekomma på grund av skada i njuren (njurtubuliceller).

→ Om några biverkningar blir värre, tala med läkaren.

Andra effekter som kan ses vid hiv-behandling

Frekvensen av följande biverkningar är inte känd (frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data).

- **Benproblem.** Vissa patienter som tar antiretrovirala kombinationsläkemedel som Stribild kan utveckla en bensjukdom som heter *osteonekros* (benvävnad dör på grund av förlorad blodtillförsel till benet). Några av de många riskfaktorerna för att utveckla denna sjukdom är långvarig användning av den här typen av läkemedel, behandling med kortikosterioder, alkoholkonsumtion, ett mycket svagt immunsystem och övervikt. Tecken på osteonekros är:
 - ledstelhet
 - värk och smärta (särskilt i höfter, knän och axlar)
 - rörelsesvårigheter

Andra effekter hos barn

- Det är väldigt vanligt hos barn som fått emtricitabin att de drabbas av färgförändringar i huden, inklusive
 - fläckvis mörknande hud
- Det är vanligt att barn får ett minskat antal röda blodkroppar (anemi)
 - detta kan göra att barnet blir trött eller andfått

→ Informera din läkare om du märker något av dessa symtom.

→ Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Stribild ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på burken och kartongen efter {EXP}. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Tillslut burken väl.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

De aktiva substanserna är elvitegravir, kobicistat, emtricitabin och tenofovirdisoproxil. En Stribild filmdragerad tablett innehåller 150 mg elvitegravir, 150 mg kobicistat, 200 mg emtricitabin och 245 mg tenofovirdisoproxil (motsvarande 300 mg tenofovirdisoproxilfumarat eller 136 mg tenofovir).

Övriga innehållsämnen är

Tablettkärna:

Kroskarmellosnatrium (E468), hydroxipropylcellulosa (E463), laktosmonohydrat, magnesiumstearat (E572), mikrokristallin cellulosa (E460), silikondioxid (E551), natriumlaurylsulfat.

Filmdragering:

Indigokarmin (E132), makrogol 3350 (E1521), polyvinylalkohol (delvis hydrolyserad) (E1203), talk (E553b), titandioxid (E171), gul järnoxid (E172).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Stribild filmdragerade tabletter är gröna, kapselformade tabletter. Präglade på ena sidan med "GSI" och på andra sidan med siffran "1" omgiven av en fyrkantig ruta. Stribild tillhandahålls i burkar som innehåller 30 tabletter (med torkmedel i form av kiselgel som måste förvaras i burken för att skydda tabletterna mot fukt). Torkmedlet (kiselgel) finns i en separat dospåse eller behållare och ska inte sväljas.

Följande förpackningsstorlekar finns tillgängliga: Ytterkartonger som innehåller 1 burk med 30 filmdragerade tabletter och 90 (3 burkar med 30) filmdragerade tabletter. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

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

Frankrike

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

Hrvatska

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

Irland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Denna bipacksedel ändrades senast <{MM/ÅÅÅÅ}> <{månad ÅÅÅÅ}>.

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats:
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA IV

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÅL TILL ÅNDRING AV VILLKOREN FÖR GODKÅNNANDET (GODKÅNNANDENA) FÖR FÖRSÅLJNING

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande den periodiska säkerhetsuppdateringen (de periodiska säkerhetsuppdateringarna) (PSUR) för kobicistat/elvitegravir/emtricitabin/tenofoviridisoproxil är PRAC:s slutsatser följande:

I ljuset av tillgängliga data om minskning av skelettets bentäthet från kliniska prövningar, litteraturen, och spontanrapporter, anser PRAC att det är en rimlig möjlighet att det finns ett samband mellan kobicistat/elvitegravir/emtricitabin/tenofoviridisoproxil och minskad bentäthet. Vidare anser PRAC att de aktuella varnings-/försiktighetsföreskrifterna om effekterna på skelettet bör stärkas ytterligare. PRAC har dragit slutsatsen att produktinformationen om läkemedel som innehåller kobicistat/elvitegravir/emtricitabin/tenofoviridisoproxil ska ändras i enlighet med detta.

Efter en genomgång av PRAC:s rekommendationer instämmer CHMP med PRAC:s övergripande slutsatser och skäl till rekommendationerna.

Skäl att ändra villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för kobicistat/elvitegravir/emtricitabin/tenofoviridisoproxil anser CHMP att nytta-riskförhållandet för läkemedlen som innehåller kobicistat/elvitegravir/emtricitabin/tenofoviridisoproxil är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CHMP rekommenderar att villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning ska ändras.