

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Stribild 150 mg/150 mg/200 mg/245 mg Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 150 mg Elvitegravir, 150 mg Cobicistat, 200 mg Emtricitabin und 245 mg Tenofoviridisoproxil (entsprechend 300 mg Tenofoviridisoproxilfumarat bzw. 136 mg Tenofovir).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede Tablette enthält 10,4 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Grüne, kapselförmige Filmtablette mit den Abmessungen 20 mm × 10 mm. Auf der einen Seite der Tablette ist „GSI“ aufgeprägt und auf der anderen Seite die Zahl „1“ in einem quadratischen Rahmen.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Stribild wird zur Behandlung der Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und darüber angewendet, die nicht antiretroviral vorbehandelt sind oder bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen einen der drei antiretroviralen Wirkstoffe von Stribild assoziiert sind (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).

Stribild wird auch zur Behandlung einer HIV-1-Infektion bei Jugendlichen von 12 bis < 18 Jahren und einem Körpergewicht von ≥ 35 kg angewendet, die mit einem HIV-1 infiziert sind, bei dem keine Mutationen bekannt sind, welche mit einer Resistenz gegen einen der drei in Stribild enthaltenen antiretroviralen Wirkstoffe einhergehen, und bei denen Toxizitäten aufgetreten sind, die die Anwendung anderer Behandlungsregimes ausschließen, welche kein Tenofoviridisoproxil enthalten (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Therapie sollte nur durch einen Arzt eingeleitet werden, der in der Behandlung der HIV-Infektion erfahren ist.

Dosierung

**Erwachsene und Jugendliche im Alter von mindestens 12 Jahren und mit mindestens 35 kg Körpergewicht:** Eine Tablette einmal täglich zum Essen.

Wenn der Patient die Einnahme von Stribild um bis zu 18 Stunden gegenüber der gewohnten Einnahmezeit versäumt, sollte er die Einnahme so bald wie möglich zum Essen nachholen und das gewohnte Einnahmeschema fortsetzen. Wenn ein Patient die Einnahme von Stribild um mehr als 18 Stunden versäumt und es fast Zeit für

die nächste Dosis ist, sollte er die versäumte Dosis nicht nachholen und einfach das gewohnte Einnahmeschema fortsetzen.

Wenn der Patient innerhalb von 1 Stunde nach der Einnahme von Stribild erbricht, sollte er eine weitere Tablette einnehmen.

Besondere Patientengruppen

#### Ältere Patienten

Es liegen keine Daten vor, die eine Dosierungsempfehlung für Patienten im Alter von über 65 Jahren erlauben (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Bei älteren Patienten sollte Stribild mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

#### Erwachsene mit Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance unter 70 ml/min sollte keine Therapie mit Stribild eingeleitet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Bezüglich der Einleitung der Therapie mit Stribild bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance unter 90 ml/min siehe Abschnitt 4.4.

Stribild sollte abgesetzt werden, wenn unter der Behandlung mit Stribild die Kreatinin-Clearance auf einen Wert unter 50 ml/min abfällt, da in diesem Fall eine Anpassung des Dosierungsintervalls von Emtricitabin und Tenofoviridisoproxil erforderlich ist, die mit der Fixkombination nicht erreicht werden kann (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Bezüglich Patienten mit einer Kreatinin-Clearance, die während der Behandlung mit Stribild unter 70 ml/min fällt, siehe Abschnitt 4.4.

#### Kinder und Jugendliche mit Nierenfunktionsstörung

Die Anwendung von Stribild bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren mit Nierenfunktionsstörung wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

#### Leberfunktionsstörung

Eine Dosisanpassung von Stribild bei Patienten mit einer leichten (Child-Pugh-Klasse A) oder mittelgradigen (Child-Pugh-Klasse B) Leberfunktionsstörung ist nicht erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) wurde Stribild nicht untersucht. Deshalb wird die Anwendung von Stribild bei diesen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Wenn Stribild bei Patienten, die mit HIV und dem Hepatitis-B-Virus (HBV) koinfiziert sind, abgesetzt wird, sollten diese Patienten engmaschig auf Anzeichen einer Exazerbation der Hepatitis hin überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

#### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Stribild bei Kindern unter 12 Jahren oder einem Körpergewicht < 35 kg ist nicht erwiesen (siehe Abschnitt 5.2).

Art der Anwendung

Stribild sollte einmal täglich zum Essen eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2). Die Filmtablette darf nicht zerkaut oder zerteilt werden.

## 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Patienten, die bereits eine Behandlung mit Tenofoviridisoproxil aufgrund von Nierentoxizität abgesetzt haben, unabhängig von der Entwicklung der Nierenfunktion nach dem Absetzen.

Die gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, deren Clearance stark von CYP3A abhängig ist und bei denen erhöhte Plasmakonzentrationen mit schwerwiegenden und/oder lebensbedrohlichen Ereignissen assoziiert sind, ist kontraindiziert. Aus diesem Grund darf Stribild nicht gleichzeitig mit Arzneimitteln, die die Folgenden einschließt, aber nicht auf diese beschränkt sind, angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5):

- Alpha-1-Adrenozeptor-Antagonisten: Alfuzosin
- Antiarrhythmika: Amiodaron, Chinidin
- Ergotaminderivate: Dihydroergotamin, Ergometrin, Ergotamin
- Wirkstoffe zur Verbesserung der gastrointestinalen Motilität: Cisaprid
- HMG-CoA-Reduktasehemmer: Lovastatin, Simvastatin
- Neuroleptika/Antipsychotika: Pimozid, Lurasidon
- PDE-5-Hemmer: Sildenafil zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie
- Sedativa/Hypnotika: oral angewendetes Midazolam, Triazolam

Aufgrund des potentiellen Verlusts des virologischen Ansprechens und der möglichen Resistenzentwicklung gegen Stribild ist die gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die starke CYP3A-Induktoren sind, kontraindiziert. Aus diesem Grund darf Stribild nicht gleichzeitig mit Arzneimitteln, die die Folgenden einschließt, aber nicht auf diese beschränkt sind, angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5):

- Antikonvulsiva: Carbamazepin, Phenytoin, Phobarbital, Phenytoin
- Antimykobakterielle Wirkstoffe: Rifampicin
- Pflanzliche Präparate: Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)

Die gleichzeitige Anwendung von Dabigatran-etexilat, einem P-Glykoprotein (P-gp)-Substrat, ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).

## 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Auswirkungen auf Nieren und Knochen bei Erwachsenen

#### Wirkung auf die Nieren

Emtricitabin und Tenofovir werden hauptsächlich über die Nieren durch glomeruläre Filtration und aktive tubuläre Sekretion ausgeschieden. Nierenversagen, Nierenfunktionsstörungen, erhöhtes Kreatinin, Hypophosphatämie und proximale Tubulopathie (einschließlich Fanconi-Syndrom) wurden im Zusammenhang mit der Einnahme von Tenofoviridisoproxil berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Es liegen zurzeit unzureichende Daten vor, um bestimmen zu können, ob die gleichzeitige Anwendung von Tenofoviridisoproxil und Cobicistat mit einem größeren Risiko

renaler Nebenwirkungen assoziiert ist im Vergleich zu Behandlungsregimen, die Tenofoviridisoproxil ohne Cobicistat enthalten.

Patienten, die bereits eine Behandlung mit Tenofoviridisoproxil aufgrund von Nierentoxizität abgesetzt haben, unabhängig von der Entwicklung der Nierenfunktion nach dem Absetzen, dürfen nicht mit Stribild behandelt werden (siehe Abschnitt 4.3).

#### **Überwachung der Nierenfunktion**

##### **Vor Beginn der Behandlung mit Stribild**

Bei allen Patienten sollte die Kreatinin-Clearance berechnet und die Glukose- und Proteinkonzentration im Urin bestimmt werden. Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 70 ml/min sollte keine Therapie mit Stribild eingeleitet werden. Es wird empfohlen, dass bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 90 ml/min keine Therapie mit Stribild eingeleitet wird, außer wenn Stribild, nach Beurteilung aller verfügbaren Behandlungsoptionen, die bevorzugte Behandlung für den jeweiligen Patienten darstellt.

##### **Während der Behandlung mit Stribild**

Kreatinin-Clearance, Serumphosphat, Glukose- und Proteinkonzentration im Urin sollten alle 4 Wochen während des ersten Behandlungsjahres und danach alle 3 Monate für die Dauer der Stribild-Therapie überwacht werden. Bei Patienten mit einem Risiko für eine Nierenfunktionsstörung ist eine häufigere Überwachung der Nierenfunktion erforderlich.

Cobicistat hemmt die tubuläre Sekretion von Kreatinin und kann einen leichten Anstieg des Serumkreatinins und eine leichte Abnahme der Kreatinin-Clearance bewirken (siehe Abschnitt 4.8). Patienten, bei denen ein gesicherter Anstieg des Serumkreatinins von mehr als 26,5 µmol/l (0,3 mg/dl) gegenüber dem Ausgangswert vorliegt, sollten hinsichtlich der renalen Sicherheit engmaschig überwacht werden.

Siehe auch unter [Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln](#) unten.

##### **Behandlung bei bestehender Nierenerkrankung**

Bei einem Serumphosphatspiegel < 0,48 mmol/l (1,5 mg/dl) oder einer auf < 70 ml/min erniedrigten Kreatinin-Clearance sollte die Nierenfunktion innerhalb einer Woche erneut kontrolliert werden. Dabei sollte auch eine Bestimmung des Blutzuckers, der Kaliumkonzentration im Blut sowie der Glukosekonzentration im Urin erfolgen (siehe Abschnitt 4.8). Es wird empfohlen, dass Stribild bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance, die während der Behandlung auf < 70 ml/min abfällt, abgesetzt wird. Wenn jedoch der potentielle Nutzen dieser Kombination antiretroviraler Wirkstoffe die möglichen Risiken bei Fortsetzung der Therapie für den jeweiligen Patienten überwiegt, ist ein Absetzen der Therapie nicht erforderlich. Für den Fall, dass die Nierenfunktion kontinuierlich abnimmt, ohne dass ein anderer erkennbarer Grund vorliegt, sollte ebenfalls eine Unterbrechung der Therapie mit Stribild erwogen werden.

Bei Patienten, bei denen die Kreatinin-Clearance gesichert auf < 50 ml/min fällt oder bei denen der Serumphosphatspiegel auf < 0,32 mmol/l (1,0 mg/dl) sinkt, sollte die

Behandlung mit Stribild abgesetzt werden (da die erforderlichen Anpassungen des Dosierungsintervalls bei Anwendung dieser Fixkombination nicht erreicht werden können) (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

##### **Wirkung auf die Knochen**

Knochenanomalien, wie z.B. eine Osteomalazie, die sich als persistierende oder verschlechternde Knochenschmerzen manifestieren und in seltenen Fällen zu Frakturen beitragen können, sind möglicherweise mit einer durch Tenofoviridisoproxil induzierten proximalen renalen Tubulopathie assoziiert (siehe Abschnitt 4.8).

In der Phase 3-Studie GS-US-236-0103 wurde die Knochenmineraldichte (kurz: Knochendichte) in einer nicht randomisierten Untergruppe von 120 Patienten (n = 54 in der Stribild-Gruppe; n = 66 in der Gruppe mit durch Ritonavir-geboostertem Atazanavir (ATV/r) plus Emtricitabin(FTC)/Tenofoviridisoproxil) untersucht. Die mittlere prozentuale Abnahme der Knochendichte von Studienbeginn bis Woche 144 in der Stribild-Gruppe war vergleichbar mit der in der ATV/r+FTC/Tenofoviridisoproxil-Gruppe, gemessen an der Lendenwirbelsäule (-1,43% versus -3,68%) und an der Hüfte (-2,83% versus -3,77%). In den Phase 3-Studien GS-US-236-0102 und GS-US-236-0103 traten Knochenfrakturen bei 27 Patienten (3,9%) in der Stribild-Gruppe, 8 Patienten (2,3%) in der EFV/FTC/Tenofoviridisoproxil-Gruppe und 19 Patienten (5,4%) in der ATV/r+FTC/Tenofoviridisoproxil-Gruppe auf.

In randomisierten, kontrollierten klinischen Studien mit einer Dauer von bis zu 144 Wochen wurde bei HIV- oder HBV-infizierten Patienten im Zusammenhang mit Tenofoviridisoproxil eine Verringerung der Knochenmineraldichte (BMD, *Bone Mineral Density*) beobachtet. Diese Abnahmen der BMD besserten sich im Allgemeinen nach Absetzen der Behandlung.

In anderen (prospektiven und Querschnitts-) Studien wurde das größte Absinken der BMD bei Patienten beobachtet, die Tenofoviridisoproxil im Rahmen einer Behandlung erhielten, die einen geboosterten Proteasehemmer beinhaltete. Angesichts der mit Tenofoviridisoproxil assoziierten Knochenanomalien und der begrenzten Langzeitdaten über die Auswirkungen von Tenofoviridisoproxil auf die Knochengesundheit und das Frakturrisiko, sollten bei Patienten mit Osteoporose oder mit Knochenfrakturen in der Anamnese alternative Behandlungen in Erwägung gezogen werden.

Bei vermuteten oder nachgewiesenen Knochenveränderungen sollte eine entsprechende medizinische Beratung eingeholt werden.

##### **Auswirkungen auf Nieren und Knochen bei Kindern und Jugendlichen**

Die langfristigen Auswirkungen von Tenofoviridisoproxil hinsichtlich Knochen- und Nierentoxizität sind ungewiss. Zudem kann die Reversibilität der renalen Toxizität nicht mit Sicherheit nachgewiesen werden. Deshalb wird ein multidisziplinärer Ansatz empfohlen, um das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Behandlung von Fall zu Fall angemessen zu beurteilen, die geeignete Überwachung

während der Behandlung festzulegen (einschließlich der Entscheidung für einen Behandlungsabbruch) und den Supplementierungsbedarf abzuwägen.

##### **Wirkung auf die Nieren**

Nebenwirkungen auf die Nieren, die dem Bild einer proximalen renalen Tubulopathie entsprachen, wurden bei HIV-1-infizierten Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis < 12 Jahren in einer klinischen Studie mit Tenofoviridisoproxil berichtet (GS-US-104-0352) (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

##### **Überwachung der Nierenfunktion**

Die Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance, Glukose- und Proteinkonzentration im Urin) sollte vor Behandlungsbeginn bestimmt werden. Kreatinin-Clearance, Serumphosphat, Glukose- und Proteinkonzentration im Urin sollten während der Behandlung wie bei HIV-1-infizierten Erwachsenen überwacht werden (siehe oben).

##### **Behandlung bei bestehender Nierenerkrankung**

Wenn bei einem mit Stribild behandelten Kind oder Jugendlichen eine Serumphosphat-Konzentration von < 0,96 mmol/l (3,0 mg/dl) bestätigt wird, sollte die Nierenfunktion innerhalb einer Woche erneut überprüft werden, einschließlich der Konzentrationsbestimmung von Glukose und Kalium im Blut sowie der Konzentration von Glukose im Urin (siehe Abschnitt 4.8, proximale Tubulopathie). Wenn renale Auffälligkeiten vermutet oder nachgewiesen werden, sollte ein Nephrologe hinzugezogen werden, um eine Behandlungsunterbrechung zu erwägen. Für den Fall, dass die Nierenfunktion kontinuierlich abnimmt, ohne dass ein anderer erkennbarer Grund vorliegt, sollte ebenfalls eine Unterbrechung der Therapie mit Stribild erwogen werden. Wie bei Erwachsenen sollte auch bei Jugendlichen mit nachgewiesenem Serumkreatinin-Anstieg von mehr als 26,5 µmol/l (0,3 mg/dl) gegenüber dem Ausgangswert die Nierenfunktion engmaschig überwacht werden (siehe oben).

##### **Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln und Risiko renaler Toxizitäten**

Es gelten dieselben Empfehlungen wie für Erwachsene (siehe unten bei Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln).

##### **Nierenfunktionsstörung**

Die Anwendung von Stribild bei Kindern und Jugendlichen mit Nierenfunktionsstörung wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2). Bei Kindern und Jugendlichen mit Nierenfunktionsstörung sollte keine Behandlung mit Stribild begonnen werden. Bei Kindern und Jugendlichen, die während der Behandlung mit Stribild eine Nierenfunktionsstörung entwickeln, sollte die Behandlung abgesetzt werden.

##### **Wirkung auf die Knochen**

Tenofoviridisoproxil kann eine Abnahme der BMD bewirken. Die langfristigen Auswirkungen der mit Tenofoviridisoproxil einhergehenden BMD-Veränderungen auf die Knochengesundheit und ein künftiges Risiko für Knochenbrüche sind nicht geklärt (siehe Abschnitt 5.1).

In einer klinischen Studie mit HIV-1-infizierten, nicht vorbehandelten Patienten im Alter von 12 bis < 18 Jahren (N = 50) wurden nach der Behandlung mit Stribild geringgradige Abnahmen der mittleren BMD Z-Scores beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Wenn bei Kindern und Jugendlichen Auffälligkeiten an Knochen vermutet oder nachgewiesen werden, sollte ein Endokrinologe und/oder Nephrologe hinzugezogen werden.

#### HIV-infizierte Patienten mit Hepatitis-B- oder -C-Koinfektion

Patienten mit chronischer Hepatitis B oder C, die eine antiretrovirale Therapie erhalten, weisen ein erhöhtes Risiko für das Auftreten schwerwiegender, möglicherweise letal verlaufender hepatischer Nebenwirkungen auf.

Für eine optimale Behandlung der HIV-Infektion bei Patienten mit Hepatitis-B-Koinfektion (HBV) sollten Ärzte die aktuellen Therapieleitlinien für die HIV-Therapie beachten.

Bitte beachten Sie bei gleichzeitiger antiviraler Therapie zur Behandlung einer Hepatitis B oder C auch die jeweilige Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) der angewendeten Arzneimittel. Stribild darf nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln angewendet werden, die Tenofoviridisoproxil, Lamivudin oder Adefovirdipivoxil enthalten und zur Behandlung einer Hepatitis-B-Infektion eingesetzt werden.

Das Absetzen der Therapie mit Stribild bei Patienten mit einer HIV-Infektion und einer HBV-Koinfektion kann mit schweren akuten Exazerbationen der Hepatitis assoziiert sein. Patienten mit einer HIV-Infektion und einer HBV-Koinfektion, die Stribild absetzen, sollten auch noch mehrere Monate nach Beendigung der Behandlung sorgfältig klinisch und durch Labortests überwacht werden. Der Beginn einer Hepatitis-B-Therapie kann erforderlich sein. Bei Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung oder Zirrhose wird eine Beendigung der Behandlung nicht empfohlen, da eine Exazerbation nach Behandlungsende zu einer Dekompensation führen kann.

#### Lebererkrankung

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Stribild wurde bei Patienten mit zugrunde liegenden signifikanten Leberfunktionsstörungen nicht bestimmt. Die Pharmakokinetik von Emtricitabin wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen nicht untersucht, während die pharmakokinetischen Eigenschaften von Elvitegravir, Cobicistat und Tenofovir bei Patienten mit mittelgradigen Leberfunktionsstörungen untersucht wurden. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) wurde Stribild nicht untersucht. Bei Patienten mit leichter (Child-Pugh-Klasse A) oder mittelgradiger (Child-Pugh-Klasse B) Leberfunktionsstörung ist keine Anpassung der Dosierung von Stribild erforderlich (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Bei Patienten mit vorbestehender Leberfunktionsstörung, einschließlich einer chronischen aktiven Hepatitis, kommt es unter einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) häufiger zu Veränderungen der Leberfunktion. Diese Patienten müssen gemäß der üblichen Praxis überwacht werden. Zeigen diese Patienten Anzeichen einer Verschlimmerung der Lebererkrankung, muss

eine Therapieunterbrechung oder ein Therapieabbruch erwogen werden.

#### Gewicht und metabolische Parameter

Während einer antiretroviralen Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und Blutglukosewerte auftreten. Diese Veränderungen können teilweise mit dem verbesserten Gesundheitszustand und dem Lebensstil zusammenhängen. In einigen Fällen ist ein Einfluss der Behandlung auf die Blutlipidwerte erwiesen, während es für die Gewichtszunahme keinen klaren Nachweis eines Zusammenhangs mit einer bestimmten Behandlung gibt. Für die Überwachung der Blutlipid- und Blutglukosewerte wird auf die anerkannten HIV-Therapieleitlinien verwiesen. Die Behandlung von Lipidstörungen sollte nach klinischem Ermessen erfolgen.

#### Mitochondriale Dysfunktion nach Exposition in utero

Nukleos(t)id-Analoga können die mitochondriale Funktion in unterschiedlichem Ausmaß beeinträchtigen. Dies ist unter Stavudin, Didanosin und Zidovudin am stärksten ausgeprägt. Es liegen Berichte über mitochondriale Funktionsstörungen bei HIV-negativen Kleinkindern vor, die *in utero* und/oder postnatal gegenüber Nukleosid-Analoga exponiert waren. Diese Berichte betrafen überwiegend Behandlungen mit Zidovudin-haltigen Therapien. Die hauptsächlich berichteten Nebenwirkungen waren hämatologische Störungen (Anämie, Neutropenie) und Stoffwechselstörungen (Hyperlaktatämie, erhöhte Serum-Lipase-Werte). Diese Ereignisse waren meistens vorübergehend. Selten wurde über spät auftretende neurologische Störungen (Hypertonus, Konvulsionen, Verhaltensänderungen) berichtet. Ob solche neurologischen Störungen vorübergehend oder bleibend sind, ist derzeit nicht bekannt. Diese Erkenntnisse sollten bei jedem Kind, das *in utero* gegenüber Nukleos(t)id-Analoga exponiert war und schwere klinische, insbesondere neurologische Befunde unbekannter Ätiologie aufweist, berücksichtigt werden. Diese Erkenntnisse haben keinen Einfluss auf die derzeitigen nationalen Empfehlungen zur Anwendung der antiretroviralen Therapie bei schwangeren Frauen zur Prävention einer vertikalen HIV-Transmission.

#### Immun-Reaktivierungs-Syndrom

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer ART eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln, die zu schweren klinischen Verläufen oder Verschlechterung von Symptomen führt. Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn der ART beobachtet. Entsprechende Beispiele sind unter anderem CMV-Retinitis, disseminierte und/oder lokalisierte mykobakterielle Infektionen und *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie. Jedes Entzündungssymptom ist zu bewerten; falls notwendig ist eine Behandlung einzuleiten.

Es liegen auch Berichte über Autoimmun-erkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow und Autoimmunhepatitis) vor, die im Rahmen einer Immun-Reaktivierung auftraten; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können

mehrere Monate nach Einleitung der Behandlung auftreten.

#### Opportunistische Infektionen

Patienten, die Stribild oder eine andere antiretrovirale Therapie erhalten, können dennoch opportunistische Infektionen und sonstige Komplikationen einer HIV-Infektion entwickeln. Deshalb ist auch weiterhin eine engmaschige klinische Überwachung durch Ärzte, die in der Behandlung von Patienten mit Begleiterkrankungen einer HIV-Infektion erfahren sind, erforderlich.

#### Osteonekrose

Obwohl eine multifaktorielle Ätiologie angenommen wird (darunter Anwendung von Kortikosteroiden, Alkoholkonsum, schwere Immunsuppression, höherer Body-Mass-Index), wurden Fälle von Osteonekrose insbesondere bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung und/oder Langzeitanwendung einer ART berichtet. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, bei Auftreten von Gelenksbeschwerden und -schmerzen, Gelenksteife oder Schwierigkeiten bei Bewegungen den Arzt aufzusuchen.

#### Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln

Stribild wird als vollständiges Behandlungsregime zur Therapie der HIV-1-Infektion angewendet und darf nicht gleichzeitig mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.5).

Stribild darf nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln angewendet werden, die Tenofoviridisoproxil, Lamivudin oder Adefovirdipivoxil enthalten und zur Behandlung einer Hepatitis B-Infektion eingesetzt werden, oder mit anderen Arzneimitteln, die Tenofoviralfenamid enthalten.

#### Gleichzeitige Anwendung mit nephrotoxischen Arzneimitteln

Bei gleichzeitiger oder vor kurzem erfolgter Behandlung mit einem nephrotoxischen Arzneimittel, z. B. einem Aminoglykosid, Amphotericin B, Foscarnet, Ganciclovir, Pentamidin, Vancomycin, Cidofovir oder Interleukin 2 (auch als Aldesleukin bezeichnet) sollte die Einnahme von Stribild vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5). Ist die gleichzeitige Einnahme von Stribild und nephrotoxischen Wirkstoffen unvermeidbar, muss die Nierenfunktion wöchentlich kontrolliert werden.

Bei Patienten mit Risikofaktoren für eine Nierenfunktionsstörung wurden unter der Behandlung mit Tenofoviridisoproxil Fälle von akutem Nierenversagen nach Beginn der Anwendung von hochdosierten oder mehreren nicht steroidalen antiinflammatorischen Arzneimitteln (NSAIDs) berichtet. Falls Stribild gleichzeitig mit einem NSAID verabreicht wird, sollte die Nierenfunktion angemessen kontrolliert werden.

#### Vorschriften zur Kontrazeption

Patientinnen im gebärfähigen Alter sollten entweder ein hormonelles Kontrazeptivum mit mindestens 30 µg Ethinylestradiol und mit Drospirenon oder Norgestimat als Gestagen oder eine andere zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitte 4.5 und 4.6). Die Anwendung von Stribild mit oralen Kontrazeptiva, die andere Gestagene enthalten, sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5). Es ist zu erwarten, dass sich die Drospirenon-Plasmakonzentrationen nach gleichzeitiger An-

wendung mit Stribild erhöhen, und aufgrund einer möglichen Hyperkaliämie wird eine klinische Überwachung empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

#### **Verabreichung mit bestimmten Hepatitis-C-Virostatika**

Bei der gleichzeitigen Verabreichung von Tenofoviridisoproxil mit Ledipasvir/Sofosbuvir, Sofosbuvir/Velpatasvir bzw. Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir erhöhten sich nachweislich die Plasmakonzentrationen von Tenofovir, vor allem bei einer gleichzeitigen HIV-Therapie, die Tenofoviridisoproxil und einen pharmakokinetischen Wirkungsverstärker (Ritonavir oder Cobicistat) enthielt. Im Umfeld von Ledipasvir/Sofosbuvir, Sofosbuvir/Velpatasvir bzw. Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir und einem pharmakokinetischen Wirkungsverstärker wurde die Unbedenklichkeit von Tenofoviridisoproxil nicht bestätigt. Die möglichen Risiken und Vorteile einer gleichzeitigen Verabreichung von Ledipasvir/Sofosbuvir, Sofosbuvir/Velpatasvir bzw. Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir und Stribild müssen abgewogen werden, vor allem bei Patienten mit erhöhtem Risiko für Nierenfunktionsstörungen. Patienten, die Stribild zusammen mit Ledipasvir/Sofosbuvir, Sofosbuvir/Velpatasvir bzw. Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir erhalten, müssen auf mit Tenofoviridisoproxil assoziierte Nebenwirkungen überwacht werden.

#### Ältere Patienten

Zur Anwendung von Stribild bei Patienten im Alter von über 65 Jahren liegen nur begrenzte Daten vor. Da ältere Patienten häufiger eine eingeschränkte Nierenfunktion aufweisen, ist bei der Behandlung dieser Patientengruppe mit Stribild Vorsicht geboten.

#### Schwangerschaft

Es wurde gezeigt, dass die Behandlung mit Cobicistat und Elvitegravir während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters zu geringeren Elvitegravir-Expositionen führt (siehe Abschnitt 5.2). Die Cobicistat-Konzentrationen sinken ab und bieten möglicherweise keine ausreichende Verstärkung der Wirkung („Boosting“). Die erhebliche Reduktion der Elvitegravir-Exposition kann zu einem virologischen Versagen sowie zu einem erhöhten Risiko einer Übertragung der HIV-Infektion von der Mutter auf das Kind führen. Eine Therapie mit Stribild soll daher während der Schwangerschaft nicht begonnen werden und Frauen, die während der Therapie mit Stribild schwanger werden, sollen auf ein alternatives Behandlungsregime umgestellt werden (siehe Abschnitt 4.6).

#### Sonstige Bestandteile

Stribild enthält Lactose-Monohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Da Stribild Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabin und Tenofoviridisoproxil enthält, können alle Wechselwirkungen, die für die einzelnen Wirkstoffe ermittelt wurden, auch unter Stribild auftreten. Stribild wird als vollständiges Behandlungsregime zur Therapie der HIV-1-Infektion angewendet und darf nicht gleichzeitig mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln eingesetzt werden. Daher werden keine Angaben zu Wechselwirkungen mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln (wie Proteaseinhibitoren oder nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmern) gemacht (siehe Abschnitt 4.4). Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Cobicistat ist ein starker, mechanismusbasierter CYP3A-Inhibitor und ein CYP3A-Substrat. Cobicistat ist außerdem ein schwacher CYP2D6-Inhibitor und wird in geringem Ausmaß durch CYP2D6 metabolisiert. Zu den Transportern, die durch Cobicistat gehemmt werden, zählen P-gp, BCRP, OATP1B1 und OATP1B3.

Die gleichzeitige Anwendung von Stribild und Arzneimitteln, die hauptsächlich durch CYP3A oder CYP2D6 metabolisiert werden oder die Substrate von P-gp, BCRP, OATP1B1 oder OATP1B3 sind, kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel führen, was wiederum ihre therapeutische Wirkung sowie Nebenwirkungen verstärken oder verlängern kann (siehe „Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert“ und Abschnitt 4.3). Die gleichzeitige Anwendung von Stribild und Arzneimitteln, die (einen) durch CYP3A gebildete(n) aktive(n) Metaboliten haben, kann zu verringerten Plasmakonzentrationen dieses/dieser aktiven Metaboliten führen.

Die gleichzeitige Anwendung von Stribild und Arzneimitteln, die CYP3A hemmen, kann die Clearance von Cobicistat herabsetzen, was zu einer erhöhten Cobicistat-Plasmakonzentration führen kann.

Elvitegravir ist ein mäßiger Induktor und hat das Potential, CYP2C9 und/oder induzierbare UGT-Enzyme zu induzieren; daher kann es die Plasmakonzentration von Substraten dieser Enzyme verringern. Elvitegravir wird durch CYP3A und in geringem Ausmaß auch durch UGT1A1 metabolisiert. Es ist anzunehmen, dass Arzneimittel, die die CYP3A-Aktivität induzieren, die Clearance von Elvitegravir steigern, was zu einer verringerten Elvitegravir-Plasmakonzentration und damit potentiell zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung von Stribild sowie zu einer Resistenzentwicklung führen kann (siehe „Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert“ und Abschnitt 4.3).

#### Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert

Die gleichzeitige Anwendung von Stribild und verschiedenen Arzneimitteln, die hauptsächlich durch CYP3A metabolisiert werden, kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel führen. Dies kann wiederum potentiell mit schwerwiegenden und/

oder lebensbedrohlichen Nebenwirkungen assoziiert sein, z. B. periphere Vasospasmen oder Ischämie (z. B. Dihydroergotamin, Ergotamin, Ergometrin) oder Myopathie, einschließlich Rhabdomyolyse (z. B. Simvastatin, Lovastatin) oder verlängerte oder verstärkte Sedierung oder Atemdepression (z. B. Midazolam [oral eingenommen] oder Triazolam). Die gleichzeitige Anwendung von Stribild und anderen Arzneimitteln, die hauptsächlich durch CYP3A metabolisiert werden, wie Amiodaron, Chinidin, Cisaprid, Pimozid, Lurasidon, Alfuzosin und Sildenafil (zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie), ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Die gleichzeitige Anwendung von Stribild und verschiedenen Arzneimitteln, die CYP3A induzieren, wie Johanniskraut (*Hypericum perforatum*), Rifampicin, Carbamazepin, Phenobarbital und Phenytoin, kann die Plasmakonzentrationen von Cobicistat und Elvitegravir signifikant herabsetzen, was zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung sowie zu einer Resistenzentwicklung führen kann (siehe Abschnitt 4.3).

#### Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen

#### **Arzneimittel, die über die Niere ausgeschieden werden**

Da Emtricitabin und Tenofovir hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden werden, kann die gleichzeitige Anwendung von Stribild und Arzneimitteln, die die Nierenfunktion beeinträchtigen oder um die aktive tubuläre Sekretion konkurrieren (z. B. Cidofovir), die Serumkonzentration von Emtricitabin, Tenofovir und/oder dem gleichzeitig angewendeten Arzneimittel erhöhen.

Bei gleichzeitiger oder vor kurzem erfolgter Behandlung mit nephrotoxischen Arzneimitteln, wie z. B. aber nicht ausschließlich Aminoglycosiden, Amphotericin B, Foscarnet, Ganciclovir, Pentamidin, Vancomycin, Cidofovir oder Interleukin-2 (auch als Aldesleukin bezeichnet), sollte die Anwendung von Stribild vermieden werden.

#### Weitere Wechselwirkungen

Wechselwirkungen zwischen den Wirkstoffen von Stribild und möglicherweise gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln sind in der nachstehenden Tabelle 1 aufgeführt, wobei „↑“ einen Anstieg bedeutet, „↓“ eine Abnahme und „↔“ keine Veränderung. Die beschriebenen Wechselwirkungen basieren auf Studien, die mit den Bestandteilen von Stribild als Einzelwirkstoffe und/oder in Kombination durchgeführt wurden, oder es handelt sich um potentielle Wechselwirkungen, die unter Stribild auftreten könnten.

#### Studien, die mit anderen Arzneimitteln durchgeführt wurden

Basierend auf Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen, die mit den Einzelwirkstoffen von Stribild durchgeführt wurden, sind keine klinisch relevanten Wechselwirkungen zwischen den Wirkstoffen von Stribild und den folgenden Arzneimitteln beobachtet worden bzw. zu erwarten: Entecavir, Famciclovir, Famotidin, Omeprazol, Ribavirin und Sertralin.

Tabelle 1: Wechselwirkungen zwischen den einzelnen Wirkstoffen von Stribild und anderen Arzneimitteln

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>1</sup>	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Stribild
<b>ANTIINFEKTIVA</b>		
<b>Antimykotika</b>		
Ketoconazol (200 mg zweimal täglich)/ Elvitegravir (150 mg einmal täglich) <sup>2</sup>	Elvitegravir: AUC: ↑ 48 % C <sub>min</sub> : ↑ 67 % C <sub>max</sub> : ↔  Die Konzentrationen von Ketoconazol und/oder Cobicistat können bei gleichzeitiger Anwendung von Stribild erhöht sein.	Bei gleichzeitiger Anwendung von Stribild sollte die maximale Tagesdosis von Ketoconazol 200 mg nicht überschreiten. Für die Dauer der gleichzeitigen Anwendung ist besondere Vorsicht geboten und eine enge klinische Überwachung wird empfohlen.
Itraconazol <sup>3</sup> Voriconazol <sup>3</sup> Posaconazol <sup>3</sup> Fluconazol	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Stribild untersucht.  Die Konzentrationen von Itraconazol, Fluconazol und Posaconazol können bei gleichzeitiger Anwendung von Cobicistat erhöht sein.  Die Konzentration von Voriconazol kann sich bei gleichzeitiger Anwendung von Stribild erhöhen oder verringern.	Bei gleichzeitiger Anwendung von Stribild sollte eine enge klinische Überwachung erfolgen. Bei gleichzeitiger Anwendung von Stribild sollte die maximale Tagesdosis von Itraconazol 200 mg nicht überschreiten.  Es wird empfohlen, das Nutzen/Risiko-Verhältnis zu bewerten, um die Anwendung von Voriconazol zusammen mit Stribild zu begründen.
<b>Antimykobakterielle Wirkstoffe</b>		
Rifabutin (150 mg alle zwei Tage)/ Elvitegravir (150 mg einmal täglich)/ Cobicistat (150 mg einmal täglich)	Die gleichzeitige Anwendung von Rifabutin, einem starken CYP3A-Induktor, kann die Plasmakonzentrationen von Cobicistat und Elvitegravir signifikant herabsetzen, was zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung sowie zu einer Resistenzentwicklung führen kann.  Rifabutin: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  25-O-Desacetyl-Rifabutin AUC: ↑ 525 % C <sub>min</sub> : ↑ 394 % C <sub>max</sub> : ↑ 384 %  Elvitegravir: AUC: ↓ 21 % C <sub>min</sub> : ↓ 67 % C <sub>max</sub> : ↔	Die gleichzeitige Anwendung von Stribild und Rifabutin wird nicht empfohlen. Wenn die Kombination erforderlich ist, beträgt die empfohlene Dosis Rifabutin 150 mg 3-mal pro Woche an festen Tagen (z. B. Montag, Mittwoch, Freitag).  Eine verstärkte Überwachung auf Rifabutin-assoziierte Nebenwirkungen einschließlich Neutropenie und Uveitis ist angezeigt, da mit einer Erhöhung der Desacetyl-Rifabutin-Exposition zu rechnen ist. Eine weitere Dosisreduktion von Rifabutin wurde nicht untersucht. Es ist zu bedenken, dass eine zweimal wöchentliche Dosierung von 150 mg möglicherweise keine optimale Rifabutin-Exposition gewährleistet und es dadurch zum Risiko einer Rifamycin-Resistenzentwicklung und zu Therapieversagen kommen kann.
<b>Hepatitis-C-Virostatika</b>		
Ledipasvir/Sofosbuvir	Wechselwirkungen mit Stribild wurden nicht untersucht.  Die gleichzeitige Verabreichung mit Stribild kann zu einer erhöhten Tenofovir-Exposition führen.	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Tenofovir, bedingt durch eine gleichzeitige Verabreichung von Stribild und Ledipasvir/Sofosbuvir, können verstärkt zu mit Tenofovirdisoproxil assoziierten Nebenwirkungen führen, einschließlich Nierenfunktionsstörungen. Die Unbedenklichkeit von Tenofovirdisoproxil bei Verabreichung mit Ledipasvir/Sofosbuvir und einem pharmakokinetischen Wirkungsverstärker (z. B. Cobicistat) wurde nicht bestätigt.  Wenn keine Alternativen zur Verfügung stehen, sollte diese Kombination mit Vorsicht und unter engmaschiger Überwachung der Nierenfunktion angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg einmal täglich) + Elvitegravir/Cobicistat (150 mg/150 mg einmal täglich)	Beobachtet:  Ledipasvir: AUC: ↑ 78 % C <sub>min</sub> : ↑ 91 % C <sub>max</sub> : ↑ 63 %  Sofosbuvir: AUC: ↑ 36 % C <sub>min</sub> : nicht untersucht C <sub>max</sub> : ↑ 33 %  GS-331007 <sup>5</sup> : AUC: ↑ 44 % C <sub>min</sub> : ↑ 53 % C <sub>max</sub> : ↑ 33 %  Elvitegravir: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 36 % C <sub>max</sub> : ↔  Cobicistat: AUC: ↑ 59 % C <sub>min</sub> : ↑ 325 % C <sub>max</sub> : ↔	

Fortsetzung auf Seite 6

Fortsetzung Tabelle 1

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>1</sup>	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Stribild
<b>Hepatitis-C-Virostatika</b>		
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg einmal täglich) + Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (150 mg/150 mg/200 mg/245 mg einmal täglich)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ GS-331007 <sup>5</sup> : AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 45 % Velpatasvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 37 % Elvitegravir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Cobicistat: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 71 % Emtricitabin: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 36 % C <sub>min</sub> : ↑ 45 %	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Tenofovir, bedingt durch eine gleichzeitige Anwendung von Stribild und Sofosbuvir/Velpatasvir, können verstärkt zu mit Tenofoviridisoproxil assoziierten Nebenwirkungen führen, einschließlich Nierenfunktionsstörungen. Die Unbedenklichkeit von Tenofoviridisoproxil bei Anwendung mit Sofosbuvir/Velpatasvir und einem pharmakokinetischen Wirkungsverstärker (z. B. Cobicistat) wurde nicht bestätigt.  Diese Kombination sollte mit Vorsicht und unter engmaschiger Überwachung der Nierenfunktion angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).
Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg einmal täglich) <sup>6</sup> + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (200 mg/245 mg einmal täglich) <sup>7</sup>	Die gleichzeitige Verabreichung mit Stribild kann zu einer erhöhten Tenofovir-Exposition führen. Emtricitabin: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 39% C <sub>max</sub> : ↑ 48% C <sub>min</sub> : ↑ 47%	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Tenofovir, bedingt durch eine gleichzeitige Anwendung von Stribild und Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxila-previr, können verstärkt zu mit Tenofoviridisoproxil assoziierten Nebenwirkungen, einschließlich Nierenfunktionsstörungen, führen. Die Unbedenklichkeit von Tenofoviridisoproxil bei Anwendung mit Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxila-previr und einem pharmakokinetischen Wirkungsverstärker (z. B. Cobicistat) wurde nicht bestätigt.  Diese Kombination sollte mit Vorsicht und unter engmaschiger Überwachung der Nierenfunktion angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).
Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg einmal täglich) <sup>6</sup> + Elvitegravir/Cobicistat (150 mg/150 mg einmal täglich) <sup>8</sup>	Sofosbuvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 27% C <sub>min</sub> : N/A GS-331007 <sup>5</sup> : AUC: ↑ 43% C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : N/A Velpatasvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 46% Voxilaprevir: AUC: ↑ 171% C <sub>max</sub> : ↑ 92% C <sub>min</sub> : ↑ 350% Elvitegravir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 32% Cobicistat: AUC: ↑ 50% C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 250%	Diese Kombination sollte mit Vorsicht und unter engmaschiger Überwachung der Nierenfunktion angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Fortsetzung auf Seite 7

Fortsetzung Tabelle 1

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>1</sup>	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Stribild
<b>Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI)</b>		
Didanosin	Die gleichzeitige Anwendung von Tenofoviridisoproxil und Didanosin führt zu einem Anstieg der systemischen Exposition gegenüber Didanosin um 40–60%.	Die gleichzeitige Anwendung von Stribild und Didanosin wird nicht empfohlen.  Eine erhöhte systemische Exposition gegenüber Didanosin kann das Risiko für Didanosin-bedingte Nebenwirkungen erhöhen. Selten wurde über Pankreatitis und Laktatazidose, die mitunter tödlich verlaufen, berichtet. Die gleichzeitige Anwendung von Tenofoviridisoproxil und Didanosin mit einer Dosis von 400 mg täglich war mit einer signifikanten Abnahme der CD4-Zellzahl assoziiert: Diese ist möglicherweise durch eine intrazelluläre Interaktion verursacht, die zu einem Anstieg an phosphoryliertem (d. h. aktivem) Didanosin führte. Wurde eine auf 250 mg verringerte Dosis von Didanosin gleichzeitig mit Tenofoviridisoproxil zur Behandlung der HIV-1-Infektion angewendet, wurde bei verschiedenen untersuchten Kombinationen eine hohe Rate an virologischem Versagen berichtet.  Zu Beginn einer Behandlung mit Stribild bei Patienten, die zuvor Didanosin erhalten haben, oder beim Absetzen von Stribild und Umstellung auf eine Behandlung, die Didanosin einschließt, könnten jedoch kurzfristig messbare Plasmakonzentrationen von Didanosin und Tenofovir auftreten.
<b>Makrolid-Antibiotika</b>		
Clarithromycin	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Stribild untersucht.  Die Konzentrationen von Clarithromycin und/oder Cobicistat können bei gleichzeitiger Anwendung von Stribild verändert sein.	Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion oder leichter Nierenfunktionsstörung (ClCr 60–90 ml/min) ist keine Anpassung der Dosierung von Clarithromycin erforderlich. Bei Patienten mit ClCr < 90 ml/min wird eine enge klinische Überwachung empfohlen. Bei Patienten mit ClCr < 60 ml/min sollte ein anderes Antibiotikum in Betracht gezogen werden.
Telithromycin	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Stribild untersucht.  Die Konzentrationen von Telithromycin und/oder Cobicistat können bei gleichzeitiger Anwendung von Stribild verändert sein.	Bei gleichzeitiger Anwendung von Stribild wird eine enge klinische Überwachung empfohlen.
<b>GLUKOKORTIKOIDE</b>		
<b>Kortikosteroide</b>		
In erster Linie durch CYP3A metabolisierte Kortikosteroide (einschließlich Betamethason, Budesonid, Fluticason, Mometason, Prednison und Triamcinolon).	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Stribild untersucht.  Die Plasmakonzentration dieser Arzneimittel kann erhöht werden, wenn sie zusammen mit Stribild angewendet werden, was zu einer reduzierten Cortisolkonzentration im Serum führt.	Die gleichzeitige Gabe von Stribild und Kortikosteroiden, die durch CYP3A (z. B. Fluticasonpropionat oder andere inhalativ oder nasal angewendete Kortikoide) metabolisiert werden, kann das Risiko systemischer Kortikosteroidwirkungen wie Cushing-Syndrom und adrenaler Suppression erhöhen.  Die gleichzeitige Anwendung mit CYP3A-metabolisierten Kortikosteroiden wird nicht empfohlen, es sei denn, der potenzielle Nutzen für den Patienten überwiegt das Risiko; in diesem Fall sollten die Patienten im Hinblick auf systemische Kortikosteroidwirkungen überwacht werden. Alternative Kortikosteroide, die weniger stark vom CYP3A-Metabolismus abhängen, z. B. Beclomethason für die intranasale oder inhalative Anwendung sollten insbesondere für eine langfristige Anwendung in Erwägung gezogen werden.  Für die gleichzeitige Anwendung von kutan angewendeten Kortikosteroiden, die gegenüber einer CYP3A-Hemmung empfindlich sind, siehe Fachinformation des Kortikosteroids bezüglich Erkrankungen oder Anwendungen, welche die systemische Resorption des Kortikosteroids erhöhen.

Fortsetzung auf Seite 8

Fortsetzung Tabelle 1

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>1</sup>	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Stribild
<b>ARZNEIMITTEL oder ORALE ERGÄNZUNGSMITTEL, die POLYVALENTE KATIONEN (z. B. Mg, Al, Ca, Fe, Zn) enthalten</b>		
Magnesium-/Aluminiumhaltige antazide Suspension (20 ml Einzeldosis)/Elvitegravir (50 mg Einzeldosis)/Ritonavir (100 mg Einzeldosis)	Elvitegravir (bei ±2 Stunden Abstand zur antaziden Suspension): AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Elvitegravir (bei gleichzeitiger Anwendung): AUC: ↓ 45 % C <sub>min</sub> : ↓ 41 % C <sub>max</sub> : ↓ 47 %  Die Plasmakonzentration von Elvitegravir ist bei gleich- zeitiger Anwendung von Antazida infolge lokaler Kom- plexbildung im Gastrointestinaltrakt und nicht aufgrund von Veränderungen des gastrischen pH-Werts verringert.	Es wird empfohlen, Stribild und Antazida, Arzneimittel oder orale Ergänzungsmittel, die polyvalente Kationen enthalten, mit mindestens 4 Stunden Abstand einzu- nehmen.  Informationen zu anderen säurereduzierenden Wirkstof- fen (z. B. H <sub>2</sub> -Rezeptorantagonisten und Protonenpum- penhemmer), siehe Abschnitt „Studien, die mit anderen Arzneimitteln durchgeführt wurden“.
Calcium- oder eisenhaltige Ergänzungsmittel (einschließlich Multivitaminpräparate) Andere kationenhaltige Antazida Kationenhaltige Laxantien Sucralfat Gepufferte Arzneimittel	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Stribild untersucht.  Es ist zu erwarten, dass die Plasmakonzentration von Elvitegravir bei gleichzeitiger Anwendung von Antazida, Arzneimitteln oder oralen Ergänzungsmitteln, die polyva- lente Kationen enthalten, infolge lokaler Komplexbildung im Gastrointestinaltrakt und nicht aufgrund von Verände- rungen des gastrischen pH-Werts verringert ist.	
<b>ORALE ANTIDIABETIKA</b>		
Metformin	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Stribild untersucht.  Cobicistat bewirkt eine reversible Hemmung von MATE1, und die Metformin-Konzentration kann bei gleichzeitiger Anwendung von Stribild erhöht sein.	Bei gleichzeitiger Anwendung von Stribild werden die sorgfältige Überwachung des Patienten und die Anpas- sung der Dosierung von Metformin empfohlen.
<b>MARKOTISCHE ANALGETIKA</b>		
Methadon/Elvitegravir/ Cobicistat	Methadon: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Cobicistat: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Elvitegravir: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Eine Anpassung der Dosierung von Methadon ist nicht erforderlich.
Methadon/ Tenofoviridisoproxil	Methadon: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Tenofovir: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔	

Fortsetzung auf Seite 9

Fortsetzung Tabelle 1

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>1</sup>	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Stribild
<b>NARKOTISCHE ANALGETIKA</b>		
Buprenorphin/Naloxon/ Elvitegravir/Cobicistat	Buprenorphin: AUC: ↑ 35 % C <sub>min</sub> : ↑ 66 % C <sub>max</sub> : ↔  Naloxon: AUC: ↓ 28 % C <sub>max</sub> : ↓ 28 %  Cobicistat: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Elvitegravir: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Eine Anpassung der Dosierung von Buprenorphin/Naloxon ist nicht erforderlich.
<b>ORALE KONTRAZEPTIVA</b>		
Drospirenon/Ethinylestradiol (3 mg/0,02 mg Einzeldosis)/ Cobicistat (150 mg einmal täglich)	Wechselwirkungen mit Stribild wurden nicht untersucht.  <i>Erwartet</i> Drospirenon: AUC: ↑	Die Plasmakonzentrationen von Drospirenon können sich bei gleichzeitiger Anwendung mit Arzneimitteln, die Cobicistat enthalten, erhöhen. Aufgrund einer möglichen Hyperkaliämie wird eine klinische Überwachung empfohlen.
Norgestimat (0,180/0,215 mg einmal täglich)/Ethinylestradiol (0,025 mg einmal täglich)/ Elvitegravir (150 mg einmal täglich)/ Cobicistat (150 mg einmal täglich) <sup>4</sup>	Norgestimat: AUC: ↑ 126 % C <sub>min</sub> : ↑ 167 % C <sub>max</sub> : ↑ 108 %  Ethinylestradiol: AUC: ↓ 25 % C <sub>min</sub> : ↓ 44 % C <sub>max</sub> : ↔  Elvitegravir: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Bei gleichzeitiger Anwendung von Stribild und einem hormonellen Kontrazeptivum ist Vorsicht geboten. Das hormonelle Kontrazeptivum sollte mindestens 30 µg Ethinylestradiol und Drospirenon oder Norgestimat als Gestagen enthalten, oder die Patientinnen sollten eine andere zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).  Die langfristigen Auswirkungen der erheblich erhöhten Gestagen-Exposition sind nicht bekannt.
<b>ANTIARRHYTHMIKA</b>		
Digoxin (0,5 mg Einzeldosis)/ Cobicistat (150 mg Mehrfachdosierung)	Digoxin: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 41 %	Bei kombinierter Anwendung von Digoxin und Stribild wird empfohlen, den Digoxinspiegel zu überwachen.
Disopyramid Flecainid Systemisches Lidocain Mexiletin Propafenon	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Stribild untersucht.  Die Konzentrationen dieser Antiarrhythmika können bei gleichzeitiger Anwendung von Cobicistat erhöht sein.	Bei gleichzeitiger Anwendung mit Stribild ist besondere Vorsicht geboten und es wird eine enge klinische Überwachung empfohlen.
<b>ANTIHYPERTENSIVA</b>		
Metoprolol Timolol	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Stribild untersucht.  Die Konzentrationen von Betablockern können bei gleichzeitiger Anwendung von Cobicistat erhöht sein.	Bei gleichzeitiger Anwendung dieser Wirkstoffe und Stribild wird eine enge klinische Überwachung empfohlen. Möglicherweise ist eine Verringerung ihrer Dosis erforderlich.
Amlodipin Diltiazem Felodipin Nicardipin Nifedipin Verapamil	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Stribild untersucht.  Die Konzentrationen von Calciumantagonisten können bei gleichzeitiger Anwendung von Cobicistat erhöht sein.	Bei gleichzeitiger Anwendung dieser Arzneimittel und Stribild wird eine enge klinische Überwachung der therapeutischen und der unerwünschten Wirkungen empfohlen.
<b>ENDOTHELINREZEPTORANTAGONISTEN</b>		
Bosentan	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Stribild untersucht.  Die gleichzeitige Anwendung mit Stribild kann zu einer verringerten Elvitegravir- und/oder Cobicistat-Exposition und zum Verlust der therapeutischen Wirkung sowie zur Resistenzentwicklung führen.	Es sind gegebenenfalls andere Endothelinrezeptorantagonisten in Betracht zu ziehen.

Fortsetzung Tabelle 1

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>1</sup>	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Stribild
<b>ANTIKOAGULANZIEN</b>		
Dabigatran	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Stribild untersucht.  Bei gleichzeitiger Anwendung mit Stribild können die Dabigatran-Plasmakonzentrationen erhöht sein, mit ähnlichen Wirkungen wie bei anderen starken P-gp-Hemmern.	Die gleichzeitige Anwendung von Stribild mit Dabigatran ist kontraindiziert.
Apixaban Rivaroxaban Edoxaban	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Stribild untersucht.  Bei gleichzeitiger Anwendung mit Stribild können erhöhte Plasmakonzentrationen des DOAK ( <i>direkten oralen Antikoagulans</i> ) die Folge sein, was zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen kann.	Die gleichzeitige Anwendung von Apixaban, Rivaroxaban oder Edoxaban mit Stribild wird nicht empfohlen.
Warfarin	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Stribild untersucht.  Die Warfarin-Konzentration kann durch gleichzeitige Anwendung von Stribild beeinflusst werden.	Bei gleichzeitiger Anwendung von Stribild wird empfohlen, die INR (Internationale Normalisierte Ratio) zu überwachen. Nach Absetzen von Stribild sollte die INR noch einige Wochen lang überwacht werden.
<b>THROMBOZYTENAGGREGATIONSHEMMER</b>		
Clopidogrel	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Stribild untersucht.  Es ist zu erwarten, dass durch die gleichzeitige Anwendung von Clopidogrel und Cobicistat die Plasmakonzentrationen der aktiven Metaboliten von Clopidogrel verringert werden, wodurch die thrombozytenaggregationshemmende Wirkung von Clopidogrel verringert sein kann.	Die gleichzeitige Anwendung von Clopidogrel mit Stribild wird nicht empfohlen.
Prasugrel	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Stribild untersucht.  Es ist nicht zu erwarten, dass Stribild eine klinisch relevante Wirkung auf die Plasmakonzentrationen des aktiven Metaboliten von Prasugrel hat.	Es ist keine Anpassung der Prasugrel-Dosis erforderlich.
<b>ANTIKONVULSIVA</b>		
Carbamazepin (200 mg zweimal täglich)/Elvitegravir (150 mg einmal täglich)/Cobicistat (150 mg einmal täglich)	Die gleichzeitige Anwendung von Carbamazepin, einem starken CYP3A-Induktor, kann die Plasmakonzentrationen von Cobicistat und Elvitegravir signifikant herabsetzen, was zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung sowie zu einer Resistenzentwicklung führen kann.  Carbamazepin: AUC: ↑ 43 % C <sub>min</sub> : ↑ 51 % C <sub>max</sub> : ↑ 40 %  Elvitegravir: AUC: ↓ 69 % C <sub>min</sub> : ↓ 97 % C <sub>max</sub> : ↓ 45 %  Cobicistat: AUC: ↓ 84 % C <sub>min</sub> : ↓ 90 % C <sub>max</sub> : ↓ 72 %  Carbamazepin-10,11-Epoxid: AUC: ↓ 35 % C <sub>min</sub> : ↓ 41 % C <sub>max</sub> : ↓ 27 %	Die gleichzeitige Anwendung von Stribild und Carbamazepin, Phenobarbital oder Phenytoin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
<b>INHALATIVE BETAAGONISTEN</b>		
Salmeterol	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Stribild untersucht.  Die gleichzeitige Anwendung von Stribild kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Salmeterol führen, was wiederum mit dem Potential für schwerwiegende und/oder lebensbedrohliche Nebenwirkungen assoziiert ist.	Die gleichzeitige Anwendung von Salmeterol und Stribild wird nicht empfohlen.

Fortsetzung auf Seite 11

Fortsetzung Tabelle 1

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>1</sup>	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Stribild
<b>HMG-COA-REDUKTASEHEMMER</b>		
Rosuvastatin (10 mg Einzeldosis)/Elvitegravir (150 mg Einzeldosis)/Cobicistat (150 mg Einzeldosis)	Elvitegravir: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Rosuvastatin: AUC: ↑ 38 % C <sub>min</sub> : nicht untersucht C <sub>max</sub> : ↑ 89 %	Die Konzentration von Rosuvastatin ist vorübergehend erhöht, wenn es gleichzeitig mit Elvitegravir und Cobicistat angewendet wird. Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich, wenn Rosuvastatin in Kombination mit Stribild angewendet wird.
Atorvastatin (10 mg Einzeldosis)/Elvitegravir (150 mg einmal täglich)/Cobicistat (150 mg einmal täglich)/Emtricitabin (200 mg einmal täglich)/Tenofoviralfenamid (10 mg einmal täglich)	Atorvastatin: AUC: ↑ 160 % C <sub>min</sub> : nicht berechnet C <sub>max</sub> : ↑ 132 %  Elvitegravir: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Die Konzentrationen von Atorvastatin sind erhöht, wenn es gleichzeitig mit Elvitegravir und Cobicistat angewendet wird. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Stribild sollte unter sorgfältiger Überwachung mit der niedrigst möglichen Dosis von Atorvastatin gestartet werden.
Pitavastatin	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Stribild untersucht.  Die Konzentrationen von Pitavastatin können erhöht sein, wenn es gleichzeitig mit Elvitegravir und Cobicistat angewendet wird.	Bei gleichzeitiger Anwendung von Stribild und Pitavastatin ist besondere Vorsicht geboten.
Pravastatin Fluvastatin	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Stribild untersucht.  Die Konzentrationen dieser HMG-CoA-Reduktasehemmer nehmen voraussichtlich vorübergehend zu, wenn sie gleichzeitig mit Elvitegravir und Cobicistat angewendet werden.	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich, wenn diese Wirkstoffe in Kombination mit Stribild angewendet werden.
Lovastatin Simvastatin	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Stribild untersucht.	Die gleichzeitige Anwendung von Stribild und Lovastatin oder Simvastatin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
<b>PHOSPHODIESTERASE-5- (PDE-5-)HEMMER</b>		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Stribild untersucht.  PDE-5-Hemmer werden hauptsächlich durch CYP3A metabolisiert. Die gleichzeitige Anwendung von Stribild kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Sildenafil und Tadalafil führen, was wiederum mit PDE-5-Hemmern assoziierte Nebenwirkungen hervorrufen kann.	Die gleichzeitige Anwendung von Stribild und Sildenafil zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie ist kontraindiziert.  Bei gleichzeitiger Anwendung von Stribild und Tadalafil zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie ist besondere Vorsicht geboten, einschließlich einer eventuellen Dosisreduktion.  Zur Behandlung der erektilen Dysfunktion wird bei gleichzeitiger Anwendung von Stribild empfohlen: eine Einzeldosis Sildenafil von nicht mehr als 25 mg in 48 Stunden, Vardenafil nicht mehr als 2,5 mg in 72 Stunden oder Tadalafil nicht mehr als 10 mg in 72 Stunden.
<b>ANTIDEPRESSIVA</b>		
Escitalopram Trazodon	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Stribild untersucht.  Die Konzentration von Trazodon kann bei gleichzeitiger Anwendung von Cobicistat erhöht sein.	Es wird empfohlen, die Dosis des Antidepressivums vorsichtig zu titrieren und die antidepressive Wirkung zu überwachen.
<b>IMMUNSUPPRESSIVA</b>		
Ciclosporin Sirolimus Tacrolimus	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Stribild untersucht.  Die Konzentrationen dieser Immunsuppressiva können bei gleichzeitiger Anwendung von Cobicistat erhöht sein.	Bei gleichzeitiger Anwendung von Stribild wird eine enge therapeutische Überwachung empfohlen.
<b>SEDATIVA/HYPNOTIKA</b>		
Buspiron Clorazepat Diazepam Estazolam Flurazepam Oral angewendetes Midazolam Triazolam Zolpidem	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Stribild untersucht.  Midazolam und Triazolam werden hauptsächlich durch CYP3A metabolisiert. Die gleichzeitige Anwendung von Stribild kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen dieser Wirkstoffe führen, was wiederum mit dem Potential für schwerwiegende und/oder lebensbedrohliche Nebenwirkungen assoziiert ist.	Die gleichzeitige Anwendung von Stribild und oral angewendetem Midazolam und Triazolam ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Bei anderen Sedativa/Hypnotika kann eine Dosisreduktion erforderlich sein. Die Überwachung der Wirkstoffkonzentration wird empfohlen.

Fortsetzung Tabelle 1

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C <sub>max</sub> <sup>1</sup> , C <sub>min</sub> <sup>1</sup>	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Stribild
<b>ARZNEIMITTEL GEGEN GICHT</b>		
Colchicin	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Stribild untersucht.  Die gleichzeitige Anwendung von Stribild kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen dieses Wirkstoffs führen.	Eine Reduktion der Colchicindosis kann erforderlich sein. Bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung sollte Stribild nicht gleichzeitig mit Colchicin angewendet werden.

- <sup>1</sup> Soweit Daten aus Wechselwirkungsstudien vorliegen.
- <sup>2</sup> Studien wurden mit durch Ritonavir geboostertem Elvitegravir durchgeführt.
- <sup>3</sup> Dies sind Arzneimittel innerhalb derselben Klasse, für die ähnliche Wechselwirkungen prognostiziert werden könnten.
- <sup>4</sup> Studie wurde mit Stribild durchgeführt.
- <sup>5</sup> Wichtigster zirkulierender Metabolit von Sofosbuvir.
- <sup>6</sup> Studie, die mit zusätzlich 100 mg Voxilaprevir durchgeführt wurde, um eine bei HCV-infizierten Patienten erwartete Voxilaprevir-Exposition zu erreichen.
- <sup>7</sup> Studie wurde mit Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil + Darunavir (800 mg) + Ritonavir (100 mg) durchgeführt.
- <sup>8</sup> Studie wurde mit Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid-Fixkombinationstablette durchgeführt.

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Männern und Frauen

Während der Behandlung mit Stribild muss eine zuverlässige Verhütungsmethode angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

##### Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Daten (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) zur Anwendung von Stribild bei Schwangeren vor. Umfassende Erfahrungen an schwangeren Frauen (über 1.000 Schwangerschaftsausgänge) deuten jedoch nicht auf ein Fehlbildungsrisiko oder eine fetale/neonatale Toxizität in Verbindung mit Emtricitabin und Tenofoviridisoproxil hin.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf die Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Es wurde gezeigt, dass die Behandlung mit Cobicistat und Elvitegravir während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters zu einer geringeren Elvitegravir-Exposition führt (siehe Abschnitt 5.2). Die Cobicistat-Konzentrationen sinken ab und bieten möglicherweise keine ausreichende Verstärkung der Wirkung („Boosting“). Die erhebliche Reduktion der Elvitegravir-Exposition kann zu einem virologischen Versagen sowie zu einem erhöhten Risiko einer Übertragung der HIV-Infektion von der Mutter auf das Kind führen. Eine Therapie mit Stribild soll daher während der Schwangerschaft nicht begonnen werden und Frauen, die während der Therapie mit Stribild schwanger werden, sollen auf ein alternatives Behandlungsregime umgestellt werden (siehe Abschnitt 4.4).

##### Stillzeit

Es ist nicht bekannt ob Elvitegravir oder Cobicistat in die Muttermilch übergehen. Es wurde gezeigt, dass Emtricitabin und Tenofovir in die Muttermilch übergehen. In tierexperimentellen Studien wurde gezeigt, dass Elvitegravir, Cobicistat und Tenofovir in die Muttermilch übergehen. Es gibt nur ungenügende Informationen darüber, ob Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabin und Tenofoviridisoproxil Auswirkungen auf Neugeborene/Kin-

der haben. Daher sollte Stribild während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Um eine Übertragung von HIV auf das Kind zu vermeiden, wird empfohlen, dass HIV-positive Frauen nicht stillen.

##### Fertilität

Daten am Menschen zum Einfluss auf die Fertilität von Stribild sind nicht verfügbar. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf schädliche Wirkungen von Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabin oder Tenofoviridisoproxil in Bezug auf die Fertilität.

#### 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Stribild hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die Patienten sollten allerdings darüber informiert werden, dass in Zusammenhang mit der Anwendung von Stribild über Schwindelgefühl, Müdigkeit und Schlaflosigkeit berichtet wurde.

#### 4.8 Nebenwirkungen

##### Zusammenfassung zum Sicherheitsprofil

Die häufigsten Nebenwirkungen, die über 144 Wochen in klinischen Studien mit nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten berichtet wurden und für die ein Zusammenhang mit Stribild als möglich oder wahrscheinlich erachtet wurde, waren Übelkeit (16 %) und Diarrhoe (12 %).

Die häufigsten Nebenwirkungen von Stribild, die über 48 Wochen in klinischen Studien mit virologisch supprimierten erwachsenen Patienten berichtet wurden, waren Übelkeit (3 % bis 5 %) und Müdigkeit (6 %). Bei mit Tenofoviridisoproxil behandelten Patienten wurden in seltenen Fällen Nierenfunktionsstörungen, Nierenversagen und gelegentliche Ereignisse proximaler renaler Tubulopathie (einschließlich Fanconi-Syndrom), manchmal mit nachfolgenden Knochenveränderungen (selten mitursächlich für Frakturen), berichtet. Eine Überwachung der Nierenfunktion wird bei Patienten, die mit Stribild behandelt werden, empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Das Absetzen der Therapie mit Stribild bei Patienten mit einer HIV-Infektion und einer

HBV-Koinfektion kann mit schweren akuten Exazerbationen der Hepatitis assoziiert sein (siehe Abschnitt 4.4).

##### Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen von Stribild in den klinischen Phase 3-Studien GS-US-236-0102 und GS-US-236-0103 sowie die Nebenwirkungen der Behandlung mit Emtricitabin und Tenofoviridisoproxil aus klinischen Studien und aus Erkenntnissen seit der Markteinführung bei gleichzeitiger Anwendung mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln sind in Tabelle 2 nach Organsystem und der höchsten beobachteten Häufigkeit gegliedert aufgeführt. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Die Häufigkeiten sind definiert als sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100) oder selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000).

##### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

##### Nierenfunktionsstörungen

In der Regel klang eine proximale renale Tubulopathie nach dem Absetzen von Tenofoviridisoproxil ab oder verbesserte sich. Allerdings verbesserte sich bei einigen Patienten trotz des Absetzens von Tenofoviridisoproxil die verringerte Kreatinin-Clearance nicht wieder vollständig. Bei Patienten mit einem Risiko für eine Nierenfunktionsstörung (beispielsweise Patienten mit schon bestehenden Risikofaktoren für eine Nierenfunktionsstörung, fortgeschrittener HIV-Erkrankung oder Patienten, die gleichzeitig nephrotoxische Arzneimittel erhalten) besteht ein erhöhtes Risiko, dass es bei ihnen trotz des Absetzens von Tenofoviridisoproxil zu einer unvollständigen Erholung der Nierenfunktion kommt (siehe Abschnitt 4.4).

In den klinischen Studien mit Stribild über 144 Wochen brachen 13 Patienten (1,9 %) in der Stribild-Gruppe (n = 701) und acht Patienten (2,3 %) in der ATV/r+FTC/Tenofoviridisoproxil-Gruppe (n = 355) die Anwendung der Studienmedikation aufgrund von renalen Nebenwirkungen ab. Von diesen Abbrüchen ereigneten sich in der Stribild-Gruppe sieben und in der ATV/r+FTC/Tenofoviridisoproxil-Gruppe einer während der ersten 48 Wochen. Die unter Stribild beobachteten Arten renaler Nebenwirkun-

**Tabelle 2: Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen, die gemäß den Erfahrungen aus den Phase 3-Studien GS-US-236-0102 und GS-US-236-0103 mit Stribild in Zusammenhang stehen, sowie der Nebenwirkungen der Behandlung mit Emtricitabin und Tenofoviridisoproxil aus klinischen Studien und aus Erkenntnissen seit der Markteinführung bei gleichzeitiger Anwendung mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln**

Häufigkeit	Nebenwirkung
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:</b>	
Häufig:	Neutropenie <sup>1</sup>
Gelegentlich:	Anämie <sup>1,2</sup>
<b>Erkrankungen des Immunsystems:</b>	
Häufig:	Allergische Reaktion <sup>1</sup>
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:</b>	
Sehr häufig:	Hypophosphatämie <sup>1,3</sup>
Häufig:	Hyperglykämie <sup>1</sup> , Hypertriglyceridämie <sup>1</sup> , verminderter Appetit
Gelegentlich:	Hypokaliämie <sup>1,3</sup>
Selten:	Laktatazidose <sup>1</sup>
<b>Psychiatrische Erkrankungen:</b>	
Häufig:	Schlaflosigkeit, abnorme Träume
Gelegentlich:	Suizidgedanken und Suizidversuch (bei Patienten mit vorbestehender Depression oder psychiatrischer Erkrankung), Depression
<b>Erkrankungen des Nervensystems:</b>	
Sehr häufig:	Kopfschmerzen, Schwindelgefühl
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:</b>	
Sehr häufig:	Diarrhoe, Erbrechen, Übelkeit
Häufig:	Erhöhte Amylase-Werte, einschließlich erhöhter Pankreas-Amylase <sup>1</sup> , erhöhte Serum-Lipase-Werte <sup>1</sup> , Bauchschmerzen, Dyspepsie, Obstipation, Völlegefühl <sup>1</sup> , Flatulenz
Gelegentlich:	Pankreatitis <sup>1</sup>
<b>Leber- und Gallenerkrankungen:</b>	
Häufig:	Erhöhte Transaminasen <sup>1</sup> , Hyperbilirubinämie <sup>1</sup>
Selten:	Hepatosteatose <sup>1</sup> , Hepatitis <sup>1</sup>
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:</b>	
Sehr häufig:	Hautausschlag
Häufig:	Vesikulobullöser Hautausschlag <sup>1</sup> , pustulöser Hautausschlag <sup>1</sup> , makulopapulärer Hautausschlag <sup>1</sup> , Pruritus <sup>1</sup> , Urtikaria <sup>1</sup> , Verfärbung der Haut (verstärkte Pigmentierung) <sup>1,2</sup>
Gelegentlich:	Angioödem <sup>1</sup>
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:</b>	
Sehr häufig:	Erhöhte Kreatinkinase <sup>1</sup>
Häufig:	Abnahme der Knochenmineraldichte
Gelegentlich:	Rhabdomyolyse <sup>1,3</sup> , Muskelschwäche <sup>1,3</sup>
Selten:	Osteomalazie (gekennzeichnet durch Knochenschmerzen und selten mitursächlich für Frakturen) <sup>1,3,5</sup> , Myopathie <sup>1,3</sup>
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege:</b>	
Häufig:	Erhöhter Kreatininwert im Blut <sup>4</sup>
Gelegentlich:	Nierenversagen <sup>4</sup> , proximale renale Tubulopathie einschließlich erworbenes Fanconi-Syndrom <sup>4</sup> , Proteinurie
Selten:	Akute tubuläre Nekrose <sup>1</sup> , Nephritis (einschließlich akuter interstitieller Nephritis) <sup>1,5</sup> , nephrogener Diabetes insipidus <sup>1</sup>
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:</b>	
Sehr häufig:	Asthenie <sup>1</sup>
Häufig:	Schmerzen <sup>1</sup> , Müdigkeit

<sup>1</sup> Diese Nebenwirkung wurde nicht in den klinischen Phase 3-Studien zu Stribild beobachtet, aber im Rahmen von klinischen Studien oder Erkenntnissen seit der Markteinführung für Emtricitabin oder Tenofoviridisoproxil gemeldet, bei gleichzeitiger Anwendung mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln.

<sup>2</sup> Bei pädiatrischen Patienten, die Emtricitabin einnahmen, kam es häufig zu Anämie und sehr häufig zu einer Verfärbung der Haut (verstärkte Pigmentierung).

<sup>3</sup> Diese Nebenwirkung kann infolge einer proximalen renalen Tubulopathie auftreten. Liegt diese Erkrankung nicht vor, wird Tenofoviridisoproxil nicht als Ursache betrachtet.

<sup>4</sup> Einzelheiten siehe Abschnitt 4.8 „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“.

<sup>5</sup> Diese Nebenwirkung wurde im Rahmen der Überwachung nach der Markteinführung für Emtricitabin oder Tenofoviridisoproxil gemeldet. Weder in randomisierten, kontrollierten klinischen Studien, in denen Emtricitabin bei HIV-infizierten Erwachsenen oder Kindern untersucht wurde, noch in randomisierten, kontrollierten klinischen Studien mit Tenofoviridisoproxil, noch in dem sogenannten *Expanded Access Programm* für Tenofoviridisoproxil wurde diese Nebenwirkung beobachtet. Die Häufigkeitskategorie ist eine Schätzung anhand von statistischen Berechnungen, die auf der Gesamtzahl der Patienten basieren, die in randomisierten, kontrollierten klinischen Studien mit Emtricitabin behandelt wurden (n = 1.563) oder in randomisierten, kontrollierten klinischen Studien und im Rahmen des *Expanded Access Programms* mit Tenofoviridisoproxil behandelt wurden (n = 7.319).

gen deckten sich mit früheren Erfahrungen mit Tenofoviridisoproxil. Vier (0,6 %) der mit Stribild behandelten Patienten entwickelten Laborwerte, die dem Bild einer proximalen Tubulopathie entsprachen, und brachen deshalb die Anwendung von Stribild während der ersten 48 Wochen ab. Von Woche 48 bis Woche 144 wurden keine weiteren Fälle einer proximalen renalen Tubulopathie gemeldet. Zwei dieser vier Patienten hatten bereits zu Studienbeginn eine Nierenfunktionsstörung (geschätzte Kreatinin-Clearance von weniger als 70 ml/min). Die Laborwerte der vier Patienten mit Anzeichen einer proximalen Tubulopathie besserten sich ohne klinische Konsequenz nach Absetzen von Stribild, erreichten aber nicht bei allen die Ausgangswerte. Drei (0,8 %) der mit ATV/r+FTC/Tenofoviridisoproxil behandelten Patienten entwickelten Laborwerte, die dem Bild einer proximalen renalen Tubulopathie entsprachen, und brachen deshalb die Anwendung von ATV/r+FTC/Tenofoviridisoproxil nach Woche 96 ab (siehe Abschnitt 4.4).

Die Cobicistat-Komponente von Stribild senkt durch Hemmung der tubulären Sekretion von Kreatinin die geschätzte Kreatinin-Clearance, ohne die renale glomeruläre Funktion zu beeinträchtigen. In den Studien GS-US-236-0102 und GS-US-236-0103 trat der Rückgang der geschätzten Kreatinin-Clearance frühzeitig in der Behandlung mit Stribild auf, danach stabilisierten sich die Werte. Die mittlere Veränderung der nach der Cockcroft-Gault-Methode geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) nach 144-wöchiger Behandlung betrug  $-14,0 \pm 16,6$  ml/min unter Stribild,  $-1,9 \pm 17,9$  ml/min unter EFV/FTC/Tenofoviridisoproxil und  $-9,8 \pm 19,4$  ml/min unter ATV/r+FTC/Tenofoviridisoproxil.

#### Laktatazidose

Fälle von Laktatazidose wurden bei der Einnahme von Tenofoviridisoproxil allein oder in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln berichtet. Patienten mit prädisponierenden Faktoren wie einer dekompensierten Lebererkrankung oder Patienten, die Begleitmedikamente erhalten, von denen bekannt ist, dass sie eine Laktatazidose auslösen, haben ein erhöhtes Risiko, während der Tenofoviridisoproxilbehandlung eine schwere Laktatazidose zu bekommen, einschließlich tödlicher Verläufe.

#### Metabolische Parameter

Während einer antiretroviralen Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und Blutglukosewerte auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

#### Immun-Reaktivierungs-Syndrom

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer ART eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln. Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow und Autoimmunhepatitis) vor; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können mehrere Monate nach Einleitung der Behandlung auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

#### Osteonekrose

Fälle von Osteonekrose wurden insbesondere bei Patienten mit allgemein bekannten Risikofaktoren, fortgeschrittener HIV-Erkrankung oder Langzeitanwendung einer ART berichtet. Die Häufigkeit des Auftretens ist nicht bekannt (siehe Abschnitt 4.4).

#### Kinder und Jugendliche

##### Studien mit Stribild

Die Sicherheit von Stribild wurde bei 50 HIV-1-infizierten, nicht vorbehandelten Kindern und Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren über einen Zeitraum von 48 Wochen in einer offenen klinischen Studie untersucht (GS-US-236-0112, siehe Abschnitt 5.1). In dieser Studie war das Sicherheitsprofil von Stribild ähnlich wie bei Erwachsenen (siehe Abschnitt 4.8, *Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen*). Bei den 50 mit Stribild behandelten Kindern und Jugendlichen nahm der mittlere BMD von Studienbeginn bis Woche 48 zu, um +0,68 % für die Lendenwirbelsäule und +0,77 % für den Gesamtkörper ohne Kopf. Die mittleren Veränderungen gegenüber den für Größe und Lebensalter adjustierten BMD Z-Scores bei Studienbeginn lagen bei  $-0,09$  für die Lendenwirbelsäule und  $-0,12$  für den Gesamtkörper ohne Kopf in Woche 48.

##### Studien mit Emtricitabin

Die Beurteilung der mit Emtricitabin in Zusammenhang stehenden Nebenwirkungen stützt sich auf Erfahrungen aus drei Studien mit Kindern und Jugendlichen ( $n = 169$ ), in denen nicht vorbehandelte ( $n = 123$ ) und vorbehandelte ( $n = 46$ ) HIV-infizierte Kinder und Jugendliche im Alter von 4 Monaten bis 18 Jahren mit Emtricitabin in Kombination mit anderen antiretroviralen Wirkstoffen behandelt wurden. Zusätzlich zu den bei Erwachsenen berichteten Nebenwirkungen traten Anämie (9,5 %) und Hautverfärbungen (31,8 %) in Studien mit Kindern und Jugendlichen häufiger auf als bei Erwachsenen (siehe Abschnitt 4.8, *Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen*).

##### Studien mit Tenofoviridisoproxil

Die Beurteilung der mit Tenofoviridisoproxil in Zusammenhang stehenden Nebenwirkungen stützt sich auf Erfahrungen aus zwei randomisierten Prüfungen (Studien GS-US-104-0321 und GS-US-104-0352) mit 184 HIV-1-infizierten Kindern und Jugendlichen (im Alter von 2 bis < 18 Jahren), die eine Behandlung mit Tenofoviridisoproxil ( $n = 93$ ) oder Placebo/aktivem Vergleichspräparat ( $n = 91$ ) in Kombination mit anderen antiretroviralen Wirkstoffen über 48 Wochen erhielten (siehe Abschnitt 5.1). Die bei den mit Tenofoviridisoproxil behandelten Kindern und Jugendlichen beobachteten Nebenwirkungen stimmten mit denjenigen überein, die in klinischen Studien mit Tenofoviridisoproxil bei Erwachsenen beobachtet werden (siehe Abschnitt 4.8, *Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen*, und 5.1).

Bei Kindern und Jugendlichen wurden Abnahmen des BMD berichtet. Bei HIV-1-infizierten Jugendlichen (im Alter von 12 bis < 18 Jahren) lagen die BMD Z-Scores bei Patienten, die Tenofoviridisoproxil erhielten, niedriger als bei Patienten, die Placebo erhielten. Bei HIV-1-infizierten Kin-

dern (im Alter von 2 bis 15 Jahren) lagen die BMD Z-Scores bei Patienten, deren Behandlung auf Tenofoviridisoproxil umgestellt wurde, niedriger als bei Patienten, bei denen das Behandlungsregime mit Stavudin oder Zidovudin beibehalten wurde (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

In der Studie GS-US-104-0352 wurden 89 Kinder und Jugendliche mit einem medianen Alter von 7 Jahren (Bereich 2 bis 15 Jahre) für einen medianen Zeitraum von 331 Wochen mit Tenofoviridisoproxil behandelt. Acht der 89 Patienten (9,0 %) brachen die Studienmedikation aufgrund von renalen unerwünschten Ereignissen ab. Fünf Patienten (5,6 %) wiesen Laborbefunde auf, die klinisch mit einer proximalen renalen Tubulopathie vereinbar waren; 4 von diesen Patienten brachen die Therapie mit Tenofoviridisoproxil ab. Sieben Patienten hatten eine geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (GFR) zwischen 70 und 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Von diesen erlitten 3 Patienten während der Behandlung eine klinisch bedeutsame Abnahme der geschätzten GFR, die sich nach Absetzen von Tenofoviridisoproxil besserte.

Die vorliegenden Sicherheitsdaten zu Kindern und Jugendlichen unter 12 Jahren sind unzureichend. Stribild wird für diese Patientengruppe nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

#### Sonstige besondere Patientengruppe(n)

##### Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Da Tenofoviridisoproxil nierentoxisch wirken kann, wird eine engmaschige Überwachung der Nierenfunktion bei allen mit Stribild behandelten erwachsenen Patienten mit Nierenfunktionsstörungen empfohlen (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.2). Die Anwendung von Stribild bei Kindern und Jugendlichen mit Nierenfunktionsstörung wird nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

##### Hepatitis-Exazerbationen nach Beendigung der Behandlung

Bei HIV-infizierten Patienten mit HBV-Koinfektion traten nach Beendigung der Behandlung klinische und laborchemische Zeichen einer Hepatitis auf (siehe Abschnitt 4.4).

##### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte  
Abt. Pharmakovigilanz  
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3  
D-53175 Bonn  
Website: <http://www.bfarm.de>

#### 4.9 Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung ist der Patient auf Anzeichen einer Toxizität (siehe Abschnitt 4.8) zu beobachten. Falls erforderlich, müssen entsprechende unterstützen-

de Standardtherapiemaßnahmen eingeleitet werden.

Es gibt kein spezifisches Antidot bei Überdosierung mit Stribild. Da Elvitegravir und Cobicistat größtenteils proteingebunden sind, ist es unwahrscheinlich, dass sie durch Hämodialyse oder Peritonealdialyse in nennenswertem Maße eliminiert werden. Bis zu 30 % der Emtricitabin-Dosis und ungefähr 10 % der Tenofovir-Dosis können durch Hämodialyse eliminiert werden. Es ist nicht bekannt, ob Emtricitabin oder Tenofovir auch durch Peritonealdialyse eliminiert werden können.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung; antivirale Mittel zur Behandlung von HIV-Infektionen, Kombinationen. ATC-Code: J05AR09

#### Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

Elvitegravir ist ein HIV-1-Integrase-Strangtransfer-Inhibitor (INSTI). Die Integrase ist ein von HIV-1 kodiertes Enzym, das für die Virusreplikation erforderlich ist. Die Hemmung dieser Integrase verhindert den Einbau der HIV-1-DNA in die genomische Wirts-DNA und blockiert so die Bildung des HIV-1-Provirus und die Ausbreitung der Virusinfektion.

Cobicistat ist ein selektiver, mechanismusbasierter Inhibitor der CYP3A-Unterfamilie der Cytochrome P450. Die Hemmung des CYP3A-vermittelten Metabolismus durch Cobicistat steigert die systemische Exposition von CYP3A-Substraten wie Elvitegravir, deren Bioverfügbarkeit begrenzt ist und deren Halbwertszeit durch die CYP3A-abhängige Metabolisierung verkürzt wird.

Bei Emtricitabin handelt es sich um ein Nukleosidanalogon von Cytidin. Tenofoviridisoproxil wird *in vivo* in Tenofovir umgewandelt, ein Nukleosidmonophosphat (Nukleotid)-Analogon von Adenosinmonophosphat. Sowohl Emtricitabin als auch Tenofovir wirken spezifisch gegen das Humane Immundefizienzvirus (HIV-1 und HIV-2) sowie gegen das Hepatitis-B-Virus.

Emtricitabin und Tenofovir werden durch zelluläre Enzyme zu Emtricitabin-Triphosphat bzw. Tenofovir-Diphosphat phosphoryliert. *In-vitro*-Studien belegen, dass eine vollständige Phosphorylierung sowohl von Emtricitabin als auch von Tenofovir in Zellen erfolgen kann, wenn Emtricitabin und Tenofovir kombiniert werden. Emtricitabin-Triphosphat und Tenofovir-Diphosphat hemmen die Reverse Transkriptase von HIV-1 kompetitiv und bewirken auf diese Weise einen DNA-Kettenabbruch.

Sowohl Emtricitabin-Triphosphat als auch Tenofovir-Diphosphat hemmen die DNA-Polymerasen von Säugetieren nur geringfügig. Es liegen keine Hinweise auf eine mitochondriale Toxizität *in vitro* oder *in vivo* vor.

#### Antivirale Aktivität *in vitro*

Die Zweifachkombinationen sowie die Dreifachkombination aus Elvitegravir, Emtricitabin

und Tenofovir haben in Zellkultur synergistische Aktivität gezeigt. Die antivirale Synergie von Elvitegravir, Emtricitabin und Tenofovir blieb im Test auch in Gegenwart von Cobicistat erhalten. Bei keiner der Kombinationen wurde ein Antagonismus beobachtet.

Die antivirale Wirkung von Elvitegravir gegen Laborstämme und klinische Isolate von HIV-1 wurde an lymphoblastoiden Zellen, Monozyten/Makrophagen und Lymphozyten des peripheren Blutes untersucht; die Werte der mittleren effektiven Konzentration (EC<sub>50</sub>) lagen im Bereich von 0,02 bis 1,7 nM. In Zellkulturen zeigte Elvitegravir antivirale Aktivität gegen die HIV-1-Subtypen A, B, C, D, E, F, G und O (EC<sub>50</sub>-Werte im Bereich von 0,1 bis 1,3 nM) und gegen HIV-2 (EC<sub>50</sub>-Wert von 0,53 nM).

Cobicistat besitzt keine nachweisbare antivirale Wirkung gegen HIV und antagonisiert oder verstärkt nicht die antivirale Wirkung von Elvitegravir, Emtricitabin oder Tenofovir.

Die antivirale Wirkung von Emtricitabin gegen Laborstämme und klinische Isolate von HIV-1 wurde an lymphoblastoiden Zelllinien, an der MAGI-CCR5-Zelllinie und an mononukleären Zellen des peripheren Blutes beurteilt. Die EC<sub>50</sub>-Werte für Emtricitabin lagen im Bereich von 0,0013 bis 0,64 µM. In Zellkulturen zeigte Emtricitabin antivirale Aktivität gegen die HIV-1-Subtypen A, B, C, D, E, F und G (EC<sub>50</sub>-Werte im Bereich von 0,007 bis 0,075 µM) und stammspezifische Aktivität gegen HIV-2 (EC<sub>50</sub>-Werte im Bereich von 0,007 bis 1,5 µM).

Die antivirale Wirkung von Tenofovir gegen Laborstämme und klinische Isolate von HIV-1 wurde an lymphoblastoiden Zelllinien, primären Monozyten/Makrophagen und Lymphozyten des peripheren Blutes beurteilt. Die EC<sub>50</sub>-Werte für Tenofovir lagen im Bereich von 0,04 bis 8,5 µM. In Zellkulturen zeigte Tenofovir antivirale Aktivität gegen die HIV-1-Subtypen A, B, C, D, E, F, G und O (EC<sub>50</sub>-Werte im Bereich von 0,5 bis 2,2 µM) und stammspezifische Aktivität gegen HIV-2 (EC<sub>50</sub>-Werte im Bereich von 1,6 bis 5,5 µM).

#### Resistenz

##### In Zellkulturen

*In vitro* und bei HIV-1-Isolaten einiger Patienten wurden Resistenzen gegen Emtricitabin oder Tenofovir beschrieben, wobei die Emtricitabin-Resistenz auf der Entwicklung einer M184V- oder M184I-Substitution in der Reversen Transkriptase und die Tenofovir-Resistenz auf der Entwicklung einer K65R-Substitution in der Reversen Transkriptase beruht. Darüber hinaus wurde klinisch durch Tenofoviridisoproxil eine K70E-Substitution in der Reversen Transkriptase von HIV-1 selektiert. Diese führt zu einer geringfügig verminderten Empfindlichkeit gegenüber Abacavir, Emtricitabin, Tenofovir und Lamivudin.

Emtricitabin-resistente Viren mit der M184V/I-Substitution waren kreuzresistent gegenüber Lamivudin, blieben aber empfindlich gegenüber Didanosin, Stavudin, Tenofovir und Zidovudin. Die K65R-Substitution kann auch durch Abacavir, Stavudin oder Didanosin selektiert werden und vermindert die

Empfindlichkeit gegenüber diesen Substanzen sowie gegenüber Lamivudin, Emtricitabin und Tenofovir. Die Anwendung von Tenofoviridisoproxil ist bei Patienten, deren HIV-1 eine K65R-Substitution zeigt, zu vermeiden.

In Patienten zeigte HIV-1, das drei oder mehr Thymidin-Analoga-assoziierte Mutationen (TAMs) exprimierte, darunter auch entweder die M41L-Mutation oder die L210W-Mutation in der Reversen Transkriptase, eine reduzierte Empfindlichkeit gegenüber Tenofoviridisoproxil.

In Zellkultur wurden HIV-1-Isolate mit reduzierter Empfindlichkeit gegenüber Elvitegravir selektiert. Die reduzierte Empfindlichkeit gegenüber Elvitegravir war am häufigsten mit den Integrase-Substitutionen T66I, E92Q und Q148R assoziiert. Weitere Integrase-Substitutionen, die in der Zellkulturselektion identifiziert wurden, waren H51Y, F121Y, S147G, S153Y, E157Q und R263K. HIV-1 mit den durch Raltegravir selektierten Substitutionen T66A/K, Q148H/K und N155H zeigte eine Kreuzresistenz gegenüber Elvitegravir. Primärmutationen gegen Raltegravir/Elvitegravir haben als Einzelmutation keinen Effekt auf die *In-vitro*-Empfindlichkeit von Dolutegravir, und die zusätzliche Anwesenheit von Sekundärmutationen (außer Q148) in Experimenten mit zielgerichteten Mutanten führt ebenfalls nicht zu relevanten Veränderungen (Fold Changes).

Für Cobicistat ist bei HIV-1 *in vitro* keine Resistenzentwicklung nachweisbar, da die Substanz keine antivirale Wirkung aufweist.

Erhebliche Kreuzresistenz wurde für die meisten Elvitegravir-resistenten HIV-1-Isolate und Raltegravir sowie für Emtricitabin-resistenten Isolate und Lamivudin festgestellt. Patienten, bei denen die Stribild-Therapie versagt hatte und bei denen sich HIV-1-Resistenz-Substitutionen gegen Stribild entwickelt hatten, wiesen Viren auf, die empfindlich gegenüber sämtlichen PI, NNRTI und den meisten anderen NRTI blieben.

#### Bei nicht vorbehandelten Patienten

Im Rahmen einer gepoolten Analyse von antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten, die in den Phase 3-Studien GS-US-236-0102 und GS-US-236-0103 bis einschließlich Woche 144 mit Stribild behandelt worden waren, wurde an den Plasma-HIV-1-Isolaten aller Patienten mit bestätigtem virologischen Versagen oder mit einem HIV-1-RNA-Wert > 400 Kopien/ml eine Genotypisierung durchgeführt: zum Zeitpunkt des virologischen Versagens, in der 48. Woche, in der 96. Woche, in der 144. Woche oder bei vorzeitigem Studienabbruch. In der 144. Woche wurde mittels auswertbarer genotypischer Daten aus gepaarten Isolaten zu Studienbeginn und nach Stribild-Therapieversagen bei 18 der 42 Patienten die Entwicklung einer oder mehrerer primärer, mit Elvitegravir-, Emtricitabin- oder Tenofovir-Resistenz assoziierter Substitutionen festgestellt (2,6%; 18/701 Patienten). Von diesen 18 Patienten, die eine Virusresistenz entwickelten, entwickelten 13 die Resistenz bis Woche 48, drei zwischen Woche 48 und Woche 96 und zwei zwischen Woche 96 und Woche 144 der Behandlung. Es traten folgende Substitutionen auf: M184V/I (n = 17)

und K65R (n = 5) in der Reversen Transkriptase und E92Q (n = 9), N155H (n = 5), Q148R (n = 3), T66I (n = 2) und T97A (n = 1) in der Integrase. Weitere Substitutionen in der Integrase, die zusätzlich zu einer primären INSTI-Resistenz-Substitution jeweils in Einzelfällen auftraten, waren H51Y, L68V, G140C, S153A, E157Q und G163R. Die meisten Patienten, die eine Resistenz-Substitution gegen Elvitegravir entwickelten, entwickelten Resistenz-Substitutionen gegen sowohl Emtricitabin als auch Elvitegravir. Die Phänotyp-Analyse der Isolate von Patienten in der Resistenzanalysepopulation ergab bei 13 Patienten (31 %) HIV-1-Isolate mit reduzierter Empfindlichkeit gegenüber Elvitegravir, bei 17 Patienten (40 %) eine reduzierte Empfindlichkeit gegenüber Emtricitabin und bei 2 Patienten (5 %) eine reduzierte Empfindlichkeit gegenüber Tenofovir.

In der Studie GS-US-236-0103 wiesen 27 der mit Stribild behandelten Patienten zu Studienbeginn HIV-1 mit der NNRTI-assoziierten K103N-Substitution in der Reversen Transkriptase auf; bei ihnen wurde ein vergleichbarer virologischer Behandlungserfolg (82 % nach 144 Wochen) erzielt wie in der Gesamtpopulation (78 %), und es trat keine behandlungsbedingte Resistenz des HIV-1 gegen Elvitegravir, Emtricitabin oder Tenofovir auf.

#### **Bei virologisch supprimierten Patienten**

In klinischen Studien an virologisch supprimierten Patienten, die von einem Regime bestehend aus einem durch Ritonavir geboosterten Proteaseinhibitor (PI+RTV) (Studie GS-US-236-0115), einem NNRTI (Studie GS-US-236-0121) oder Raltegravir (RAL) (Studie GS-US-236-0123) umgestellt wurden, wurde keine Resistenzentwicklung gegen Stribild festgestellt.

Zwanzig Patienten aus diesen Studien, die auf Stribild umgestellt wurden, wiesen eine NNRTI-assoziierte K103N-Substitution in ihrem anamnestischen Genotyp vor Beginn der initialen antiretroviralen Therapie auf. Bei 18 dieser 20 Patienten blieb die virologische Suppression bis Woche 48 erhalten. Aufgrund von Protokollverletzungen beendeten zwei Patienten mit K103N-Substitutionen in der Vorgeschichte die Studien vorzeitig mit einem HIV-1-RNA-Wert von < 50 Kopien/ml.

#### **Klinische Erfahrung**

Die Wirksamkeit von Stribild bei HIV-1-infizierten, nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten basiert auf der Auswertung der 144-Wochen-Daten aus zwei randomisierten, doppelt verblindeten, aktiv kontrollierten Phase 3-Studien, GS-US-236-0102 und GS-US-236-0103 (n = 1.408). Die Wirksamkeit von Stribild bei HIV-1-infizierten, virologisch supprimierten erwachsenen Patienten basiert auf der Auswertung der 48-Wochen-Daten aus zwei randomisierten, offenen Studien (Studie GS-US-236-0115 und GS-US-236-0121) und einer einarmigen, offenen Studie (Studie GS-US-236-0123) (n = 910; 628 Patienten erhielten Stribild).

#### **Nicht vorbehandelte, HIV-1-infizierte erwachsene Patienten**

In Studie GS-US-236-0102 wurden HIV-1-infizierte, nicht antiretroviral vorbe-

handelte erwachsene Patienten einmal täglich mit Stribild oder einmal täglich mit der Fixkombination EFV/FTC/Tenofovirdisoproxil behandelt. In Studie GS-US-236-0103 wurden HIV-1-infizierte, nicht antiretroviral vorbehandelte erwachsene Patienten einmal täglich mit Stribild oder einmal täglich mit durch Ritonavir geboostertem Atazanavir (ATV/r) plus der Fixkombination (FTC)/Tenofovirdisoproxil behandelt. Bei beiden Studien wurde in der 48. Woche die virologische Ansprechraten in beiden Behandlungsgruppen ausgewertet. Das virologische Ansprechen war definiert als Erreichen einer Viruslast unterhalb der Nachweisgrenze (< 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml, „Snapshot-Analyse“).

Die Merkmale zu Studienbeginn und die Behandlungsergebnisse in den Studien GS-US-236-0102 und GS-US-236-0103 sind in den Tabellen 3 und 4 aufgeführt.

Stribild erfüllte bei der Senkung der HIV-1-RNA-Last auf < 50 Kopien/ml die Kriterien der Nichtunterlegenheit gegenüber Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil und gegenüber Atazanavir/Ritonavir+Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil.

In der Studie GS-US-236-0102 betrug der mittlere Anstieg der CD4-Zellzahl gegenüber dem Ausgangswert nach 48 Wochen 239 Zellen/mm<sup>3</sup> bei den mit Stribild behandelten Patienten und 206 Zellen/mm<sup>3</sup> bei den mit EFV/FTC/Tenofovirdisoproxil behandelten Patienten. Nach 144 Wochen betrug der mittlere Anstieg der CD4-Zellzahl gegenüber dem Ausgangswert 321 Zellen/mm<sup>3</sup> bei den mit Stribild behandelten Patienten und 300 Zellen/mm<sup>3</sup> bei den mit EFV/FTC/Tenofovirdisoproxil behandelten Patienten. In der Studie GS-US-236-0103 betrug der mittlere Anstieg der CD4-Zellzahl gegenüber dem Ausgangswert nach 48 Wochen 207 Zellen/mm<sup>3</sup> bei den mit Stribild behandelten Patienten und 211 Zellen/mm<sup>3</sup> bei den mit ATV/r+FTC/Tenofovirdisoproxil behandelten Patienten. Nach 144 Wochen betrug der mittlere Anstieg der CD4-Zellzahl gegenüber dem Ausgangswert 280 Zellen/mm<sup>3</sup> bei den mit Stribild behandelten Patienten und 293 Zellen/mm<sup>3</sup> bei den mit ATV/r+FTC/Tenofovirdisoproxil behandelten Patienten.

#### **Virologisch supprimierte, HIV-1-infizierte Patienten**

In der Studie GS-US-236-0115 und der Studie GS-US-236-0121 mussten die Patienten entweder ihr erstes oder zweites antiretrovirales Regime ohne virologisches Versagen in der Vorgeschichte erhalten haben. Die Patienten durften keine aktuelle oder vorhergehende Resistenz gegen die antiretroviralen Bestandteile von Stribild aufweisen und mussten mindestens 6 Monate vor dem Screening unter einem PI+RTV oder einem NNRTI in Kombination mit FTC/Tenofovirdisoproxil supprimiert sein (HIV-1-RNA-Wert von < 50 Kopien/ml). Die Patienten wurden wie folgt im Verhältnis 2:1 randomisiert: Entweder Umstellung auf Stribild oder Verbleib auf ihrem antiretroviralen Regime zu Studienbeginn (*stayed on baseline regimen*; SBR) für 48 Wochen. In der Studie GS-US-236-0115 waren die virologischen Erfolgsraten wie folgt: 93,8 % (272

von 290 Patienten) unter Stribild; 87,1 % (121 von 139 Patienten) unter SBR. Der mittlere Anstieg der CD4-Zellzahl gegenüber dem Ausgangswert nach 48 Wochen betrug 40 Zellen/mm<sup>3</sup> bei den mit Stribild behandelten Patienten und 32 Zellen/mm<sup>3</sup> bei den mit PI+RTV+FTC/Tenofovirdisoproxil behandelten Patienten. In der Studie GS-US-236-0121 waren die virologischen Erfolgsraten wie folgt: 93,4 % (271 von 290 Patienten) unter Stribild und 88,1 % (126 von 143 Patienten) unter SBR. Der mittlere Anstieg der CD4-Zellzahl gegenüber dem Ausgangswert nach 48 Wochen betrug 56 Zellen/mm<sup>3</sup> bei den mit Stribild behandelten Patienten und 58 Zellen/mm<sup>3</sup> bei den mit NNRTI+FTC/Tenofovirdisoproxil behandelten Patienten.

In der Studie GS-US-236-0123 durften die Patienten zuvor ausschließlich RAL in Kombination mit FTC/Tenofovirdisoproxil als ihr erstes antiretrovirales Regime für mindestens 6 Monate erhalten haben. Die Patienten mussten mindestens 6 Monate vor Studieneinschluss stabil supprimiert sein, durften keine aktuelle oder vorhergehende Resistenz gegen die antiretroviralen Bestandteile von Stribild aufweisen und mussten einen HIV-1-RNA-Wert von < 50 Kopien/ml beim Screening aufweisen. Alle 48 Patienten, die mindestens eine Dosis Stribild erhielten, blieben bis Woche 48 supprimiert (HIV-1-RNA-Wert von < 50 Kopien/ml). Der mittlere Anstieg der CD4-Zellzahl gegenüber dem Ausgangswert nach 48 Wochen betrug 23 Zellen/mm<sup>3</sup>.

#### **Kinder und Jugendliche**

##### **Studien mit Stribild**

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Stribild bei HIV-1-infizierten, nicht vorbehandelten Kindern und Jugendlichen im Alter von 12 bis unter 18 Jahren basiert auf der Analyse von 48-Wochen-Daten aus der einarmigen, offenen Studie GS-US-236-0112 (N = 50). Das mittlere Alter lag bei 15 Jahren (Bereich 12–17), 70 % waren männlich, 68 % schwarz, 28 % asiatisch. Zu Studienbeginn lag die mittlere HIV-1 RNA-Konzentration bei 4,60 log<sub>10</sub> Kopien/ml, die mittlere CD4<sup>+</sup>-Zellzahl bei 399 Zellen/mm<sup>3</sup> (Bereich 133–734) und der mittlere CD4<sup>+</sup>-Prozentanteil bei 20,9 % (Bereich 4,5%–41,1 %). Zwanzig Prozent hatten zu Studienbeginn eine HIV-1-RNA-Plasmakonzentration von > 100.000 Kopien/ml.

In Woche 48 erreichten 44 von 50 (88 %) mit Stribild behandelte Jugendliche < 50 Kopien/ml HIV-1-RNA, und 4 erreichten ≥ 50 Kopien/ml HIV-1-RNA; 1 Patient brach die Behandlung ab, und für 1 Patient lagen keine virologischen Daten für Woche 48 vor. Die mittlere Abnahme an HIV-1-RNA lag bei –3,16 log<sub>10</sub> Kopien/ml, und die mittlere Zunahme an CD4<sup>+</sup>-Zellen betrug 229 Zellen/mm<sup>3</sup>. Bis Woche 48 wurde keine Resistenzentwicklung gegen Stribild entdeckt.

##### **Studien mit Emtricitabin**

Bei Babys und Kindern im Alter von über 4 Monaten konnte die Mehrzahl der Patienten, die Emtricitabin einnahmen, bis Woche 48 eine vollständige Suppression der HIV-1-RNA erreichen oder aufrechterhalten

**Tabelle 3: Demografische und sonstige Merkmale zu Studienbeginn von nicht anti-retroviral vorbehandelten, HIV-1-infizierten Erwachsenen in den Studien GS-US-236-0102 und 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
<b>Demografische Merkmale</b>				
Alter in Jahren; Mittelwert (Spannweite)	38,0 (18–67)		38,0 (19–72)	
Geschlecht				
Männlich	89 %		90 %	
Weiblich	11 %		10 %	
Ethnische Zugehörigkeit				
Kauasisch	63 %		74 %	
Farbig/Afroamerikanisch	28 %		17 %	
Asiatisch	2 %		5 %	
Andere	7 %		4 %	
<b>Krankheitsmerkmale zu Studienbeginn<sup>a</sup></b>				
Plasma-HIV-1-RNA, log <sub>10</sub> Kopien/ml; Mittelwert (Spannweite)	4,8 (2,6–6,5)		4,8 (1,7–6,6)	
Anteil Patienten mit Viruslast > 100.000 Kopien/ml in Prozent	33		40	
CD4-Zellen zu Studienbeginn, ×10 <sup>6</sup> Zellen/l; Mittelwert (Spannweite)	386 (3–1.348)		370 (5–1.132)	
Anteil Patienten mit CD4-Zellzahl ≤ 200 Zellen/mm <sup>3</sup> in Prozent	13		13	

a Patienten beider Studien wurden nach HIV-1-RNA bei Studienbeginn stratifiziert.

(89 % erreichten ≤ 400 Kopien/ml und 77 % erreichten ≤ 50 Kopien/ml).

**Studien mit Tenofoviridisoproxil**

In der Studie GS-US-104-0321 wurden 87 HIV-1-infizierte, vorbehandelte Patienten im Alter von 12 bis < 18 Jahren über 48 Wochen mit Tenofoviridisoproxil (n = 45) oder Placebo (n = 42) in Kombination mit einer optimierten Rahmenbehandlung (OBR, optimised background regimen) behandelt. Aufgrund von Beschränkungen der Studie wurde basierend auf den Plasma-HIV-1-RNA-Spiegeln in Woche 24 kein Vorteil von Tenofoviridisoproxil gegenüber Placebo gezeigt.

Bei Patienten, die mit Tenofoviridisoproxil oder Placebo behandelt wurden, lag zu Studienbeginn der mittlere BMD Z-Score der Lendenwirbelsäule bei -1,004 bzw. -0,809 und der mittlere Gesamtkörper-BMD Z-Score bei -0,866 bzw. -0,584. Die mittleren Veränderungen in Woche 48 (Ende der doppelblinden Phase) betragen für die Tenofoviridisoproxil- und Placebogruppe jeweils -0,215 und -0,165 beim BMD Z-Score der Lendenwirbelsäule und -0,254 bzw. -0,179 beim Gesamtkörper-BMD Z-Score. Die mittlere BMD-Zunahmerate war in der Tenofoviridisoproxil-Gruppe geringer als in der Placebogruppe. In Woche 48 zeigten sechs Jugendliche in der Tenofoviridisoproxil-Gruppe und ein

**Tabelle 4: Virologische Ergebnisse der randomisierten Behandlung in den Studien GS-US-236-0102 und GS-US-236-0103 nach 48 Wochen („Snapshot-Analyse“)<sup>a</sup> und nach 144 Wochen<sup>b</sup>**

	Woche 48				Woche 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
<b>Virologischer Erfolg</b> HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml	88 %	84 %	90 %	87 %	80 %	75 %	78 %	75 %
Unterschied zwischen Behandlungsgruppen	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 %)	
<b>Virologisches Versagen<sup>c</sup></b>	7 %	7 %	5 %	5 %	7 %	10 %	8 %	7 %
<b>Keine virologischen Daten im Woche-48- oder Woche-144- Fenster</b>								
Studienmedikation wegen unerwünschter Ereignisse oder Tod abgesetzt <sup>d</sup>	3 %	5 %	3 %	5 %	6 %	8 %	6 %	8 %
Studienmedikation aus anderen Gründen abgesetzt und letzter verfügbarer HIV-1-RNA-Wert < 50 Kopien/ml <sup>e</sup>	2 %	3 %	2 %	3 %	5 %	7 %	8 %	9 %
Keine Daten aus dem Zeitfenster, aber weiter unter Studienmedikation	0 %	0 %	0 %	0 %	1 %	0 %	1 %	1 %

a Das Woche-48-Zeitfenster reicht von Tag 309 bis Tag 378 (einschließlich).

b Das Woche-144-Zeitfenster reicht von Tag 967 bis Tag 1.050 (einschließlich).

c Umfasst Patienten, die im Woche-48- oder Woche-144-Zeitfenster ≥ 50 Kopien/ml hatten oder wegen ausbleibender oder nachlassender Wirksamkeit vorzeitig ausschieden oder aus anderen Gründen als unerwünschten Ereignissen, Tod oder ausbleibender/nachlassender Wirksamkeit ausschieden und zu diesem Zeitpunkt eine Viruslast von ≥ 50 Kopien/ml hatten.

d Umfasst Patienten, die wegen unerwünschter Ereignisse oder Tod irgendwann zwischen Tag 1 und dem Ende des Zeitfensters ausschieden, wenn dies dazu führte, dass für das jeweilige Zeitfenster keine virologischen Daten zur Behandlung vorliegen.

e Umfasst Patienten, die aus anderen Gründen als unerwünschten Ereignissen, Tod oder ausbleibender/nachlassender Wirksamkeit ausschieden, z. B. Einwilligung zurückgezogen, für Nachbeobachtung nicht verfügbar waren, usw.

Jugendlicher in der Placebogruppe eine signifikante BMD-Abnahme in der Lendenwirbelsäule (definiert als > 4% Abnahme). Bei den 28 Patienten, die über 96 Wochen mit Tenofoviridisoproxil behandelt wurden, nahmen die BMD Z-Scores für die Lendenwirbelsäule um -0,341 und für den Gesamtkörper um -0,458 ab.

In der Studie GS-US-104-0352 wurden 97 vorbehandelte Patienten im Alter von 2 bis < 12 Jahren mit stabiler virologischer Suppression unter Stavudin- oder Zidovudin-haltigen Behandlungsregimes randomisiert, sodass über 48 Wochen entweder Stavudin oder Zidovudin gegen Tenofoviridisoproxil ausgetauscht (n = 48) oder das ursprüngliche Behandlungsregime beibehalten wurde (n = 49). In Woche 48 hatten 83% der Patienten in der Tenofoviridisoproxil-Gruppe und 92% der Patienten in der Behandlungsgruppe mit Stavudin oder Zidovudin HIV-1-RNA-Konzentrationen von < 400 Kopien/ml. Der unterschiedliche Anteil von Patienten, die in Woche 48 < 400 Kopien/ml aufrechterhalten konnten, wurde hauptsächlich durch die höhere Anzahl an Studienabbrüchen in der Tenofoviridisoproxil-Behandlungsgruppe beeinflusst. Wenn fehlende Daten ausgeschlossen wurden, hatten 91% der Patienten in der Tenofoviridisoproxil-Behandlungsgruppe und 94% der Patienten in der Stavudin- oder Zidovudin-Behandlungsgruppe in Woche 48 eine HIV-1-RNA-Konzentration von < 400 Kopien/ml.

Bei Kindern und Jugendlichen wurden Abnahmen des BMD berichtet. Bei mit Tenofoviridisoproxil, Stavudin oder Zidovudin behandelten Patienten lag zu Studienbeginn der mittlere BMD Z-Score der Lendenwirbelsäule bei -1,034 bzw. -0,498 und der Gesamtkörper-BMD Z-Score bei -0,471 bzw. -0,386. Die mittleren Veränderungen in Woche 48 (Ende der randomisierten Phase) betragen für die Tenofoviridisoproxil- und Stavudin- oder Zidovudin-Gruppen jeweils 0,032 bzw. 0,087 für den BMD Z-Score der Lendenwirbelsäule und -0,184 bzw. -0,027 für den Gesamtkörper-BMD Z-Score. Die mittlere Knochenzuwachsrate für die Lendenwirbelsäule in Woche 48 war zwischen der Tenofoviridisoproxil- und der Stavudin- oder Zidovudin-Behandlungsgruppe ähnlich. Der Gesamt-Knochenzuwachs war in der Tenofoviridisoproxil-Behandlungsgruppe geringer als in der Stavudin- oder Zidovudin-Behandlungsgruppe. Ein mit Tenofoviridisoproxil behandelter und kein mit Stavudin oder Zidovudin behandelter Patient zeigte in Woche 48 eine signifikante (> 4%) BMD-Abnahme der Lendenwirbelsäule. Bei den 64 über 96 Wochen mit Tenofoviridisoproxil behandelten Patienten nahmen die BMD Z-Scores für die Lendenwirbelsäule um -0,012 und für den Gesamtkörper um -0,338 ab. Die BMD Z-Scores waren nicht für Körpergröße und Körpergewicht adjustiert.

In der Studie GS-US-104-0352 brachen 8 von 89 Kindern und Jugendlichen (9,0%), die mit Tenofoviridisoproxil behandelt wurden, die Studienmedikation aufgrund von renalen unerwünschten Ereignissen ab. Fünf Patienten (5,6%) wiesen Laborbe-

funde auf, die klinisch mit einer proximalen renalen Tubulopathie vereinbar waren; 4 von diesen Patienten brachen die Therapie mit Tenofoviridisoproxil ab (mediane Tenofoviridisoproxil-Exposition: 331 Wochen).

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Stribild bei Kindern im Alter von unter 12 Jahren ist nicht erwiesen (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

Nach oraler Anwendung von Stribild zum Essen an HIV-1-infizierte Patienten wurde der Spitzen-Plasmaspiegel von Elvitegravir 4 Stunden nach der Einnahme gemessen, der von Cobicistat 3 Stunden nach der Einnahme und der von Tenofovir, infolge schneller Umwandlung von Tenofoviridisoproxil, nach 2 Stunden. Die mittlere  $C_{max}$ ,  $AUC_{tau}$  und  $C_{trough}$  (Mittelwert  $\pm$  SA) von Elvitegravir im Steady-State nach Mehrfachdosierung von Stribild bei HIV-1-infizierten Patienten betragen von 1,7  $\pm$  0,39  $\mu$ g/ml, 23  $\pm$  7,5  $\mu$ g  $\cdot$  h/ml bzw. 0,45  $\pm$  0,26  $\mu$ g/ml, was einem inhibitorischen Quotienten von  $\sim$  10 entspricht (Verhältnis  $C_{trough}$ : um Proteinbindung bereinigte  $IC_{95}$  für Wildtyp-HIV-1). Für Cobicistat betragen die entsprechenden mittleren Werte der  $C_{max}$ ,  $AUC_{tau}$  und  $C_{trough}$  (Mittelwert  $\pm$  SA) im Steady-State 1,1  $\pm$  0,40  $\mu$ g/ml, 8,3  $\pm$  3,8  $\mu$ g  $\cdot$  h/ml und 0,05  $\pm$  0,13  $\mu$ g/ml, für Emtricitabin 1,9  $\pm$  0,5  $\mu$ g/ml, 13  $\pm$  4,5  $\mu$ g  $\cdot$  h/ml und 0,14  $\pm$  0,25  $\mu$ g/ml und für Tenofovir 0,45  $\pm$  0,16  $\mu$ g/ml, 4,4  $\pm$  2,2  $\mu$ g  $\cdot$  h/ml und 0,1  $\pm$  0,08  $\mu$ g/ml.

Verglichen mit dem Nüchternzustand bewirkte die Einnahme von Stribild zu einer leichten Mahlzeit ( $\sim$  373 kcal; 20% Fett) oder zu einer fettreichen Mahlzeit ( $\sim$  800 kcal, 50% Fett) eine höhere systemische Verfügbarkeit von Elvitegravir und Tenofovir. Die  $C_{max}$  und AUC von Elvitegravir stiegen bei einer leichten Mahlzeit um 22% bzw. 36%, bei einer fettreichen Mahlzeit um 56% bzw. 91%. Die  $C_{max}$  und AUC von Tenofovir stiegen bei einer leichten Mahlzeit um 20% bzw. 25%; bei einer fettreichen Mahlzeit blieb die  $C_{max}$  unverändert und die AUC nahm um 25% zu. Die Cobicistat-Exposition blieb von einer leichten Mahlzeit unbeeinflusst, und obwohl es nach einer fettreichen Mahlzeit zu einem leichten Rückgang der  $C_{max}$  und AUC um 24% bzw. 18% kam, wurde hinsichtlich seiner pharmakologisch verstärkenden Wirkung auf Elvitegravir kein Unterschied beobachtet. Die Emtricitabin-Expositionen blieben nach einer leichten und einer fettreichen Mahlzeit gleichermaßen unverändert.

### Verteilung

Elvitegravir wird zu 98–99% durch humane Plasmaproteine gebunden; diese Bindung ist über den Bereich von 1 ng/ml bis 1.600 ng/ml unabhängig von der Wirkstoffkonzentration. Das mittlere Verhältnis der Wirkstoffkonzentrationen in Plasma und Blut beträgt 1,37. Cobicistat wird zu 97–98% durch humane Plasmaproteine gebunden;

das mittlere Verhältnis der Wirkstoffkonzentrationen in Plasma und Blut beträgt 2.

Nach der intravenösen Anwendung lag das Verteilungsvolumen von Emtricitabin und Tenofovir bei ungefähr 1.400 ml/kg bzw. 800 ml/kg. Nach oraler Gabe von Emtricitabin oder Tenofovir breit im gesamten Körper verteilt. Die Bindung von Emtricitabin an humane Plasmaproteine lag im Konzentrationsbereich von 0,02–200  $\mu$ g/ml *in vitro* konzentrationsunabhängig bei < 4%. Mit Erreichen des Spitzen-Plasmaspiegels betrug das mittlere Verhältnis der Wirkstoffkonzentrationen in Plasma und Blut  $\sim$  1,0 und in Sperma und Plasma  $\sim$  4,0. *In vitro* betrug die Proteinbindung von Tenofovir in einem Konzentrationsbereich zwischen 0,01 und 25  $\mu$ g/ml weniger als 0,7% bei Plasmaproteinen bzw. 7,2% bei Serumproteinen.

### Biotransformation

Elvitegravir wird oxidativ durch CYP3A4 metabolisiert (Hauptabbauweg) und durch UGT1A1/3-Enzyme glucuronidiert (Nebenabbauweg). Nach oraler Anwendung von geboostertem [<sup>14</sup>C]-Elvitegravir war Elvitegravir das vorherrschende Molekül im Plasma; hierauf entfielen  $\sim$  94% der zirkulierenden Radioaktivität. Aromatisch und aliphatisch hydroxylierte oder glucuronidierte Metabolite liegen in sehr geringen Mengen vor, zeigen erheblich geringere antivirale Aktivität gegen HIV und tragen nicht zur antiviralen Gesamtaktivität von Elvitegravir bei.

Cobicistat wird durch CYP3A- und/oder CYP2D6-vermittelte Oxidation metabolisiert und nicht glucuronidiert. Nach oraler Anwendung von [<sup>14</sup>C]-Cobicistat entfielen 99% der zirkulierenden Radioaktivität im Plasma auf unverändertes Cobicistat.

*In-vitro*-Studien deuten darauf hin, dass Emtricitabin kein Inhibitor der humanen CYP450-Enzyme ist. Nach Anwendung von [<sup>14</sup>C]-Emtricitabin wurde die gesamte Emtricitabin-Dosis mit dem Urin ( $\sim$  86%) und der Fäzes ( $\sim$  14%) ausgeschieden. Dabei lagen 13% der Dosis im Urin in Form dreier mutmaßlicher Metabolite vor. Die Biotransformation von Emtricitabin umfasst die Oxidation des Thiol-Anteils zu 3'-Sulfoxid-Diastereomeren ( $\sim$  9% der Dosis) sowie die Konjugation mit Glucuronsäure zum 2'-O-Glucuronid ( $\sim$  4% der Dosis). Darüber hinaus waren keine weiteren Metabolite zu identifizieren.

*In-vitro*-Studien haben gezeigt, dass weder Tenofoviridisoproxil noch Tenofovir Substrate für CYP450-Enzyme sind. Zudem bewirkte Tenofovir *in vitro* auch in Konzentrationen deutlich (ca. 300-fach) über den *in vivo* gemessenen Werten keine Inhibition der Wirkstoffmetabolisierung durch die wichtigsten CYP450-Isoformen, die beim Menschen an der Biotransformation von Arzneimitteln beteiligt sind (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1, CYP1A1/2). Tenofoviridisoproxil hatte keinen Einfluss auf eine der CYP450-Isoformen mit Ausnahme von CYP1A1/2, bei dem eine geringfügige (6%), aber statistisch signifikante Abnahme der Metabolisierung eines CYP1A1/2-Substrats beobachtet wurde.

Elimination

Nach oraler Anwendung von [<sup>14</sup>C]-Elvitegravir/Ritonavir wurden 94,8 % der Dosis mit der Fäzes ausgeschieden; dies deckt sich mit der hepatobiliären Elimination von Elvitegravir. 6,7 % der verabreichten Dosis wurden mit dem Urin ausgeschieden. Die terminale Plasma-Halbwertszeit von Elvitegravir nach Einnahme von Stribild liegt im Median bei ca. 12,9 Stunden.

Nach oraler Anwendung von [<sup>14</sup>C]-Cobicistat wurden 86 % bzw. 8,2 % der Dosis mit der Fäzes und dem Urin ausgeschieden. Die terminale Plasma-Halbwertszeit von Cobicistat nach Einnahme von Stribild liegt im Median bei ca. 3,5 Stunden; die damit verbundene Cobicistat-Exposition bewirkt eine Elvitegravir-C<sub>trough</sub>, die etwa das Zehnfache der um Proteinbindung bereinigten IC<sub>95</sub> für das Wildtyp-HIV-1-Virus beträgt.

Emtricitabin wird primär über die Nieren eliminiert, wobei die Dosis vollständig mit dem Urin (ca. 86 %) und der Fäzes (ca. 14 %) ausgeschieden wird. Dabei lagen 13 % der Emtricitabin-Dosis im Urin in Form von drei Metaboliten vor. Die systemische Clearance von Emtricitabin betrug im Durchschnitt 307 ml/min. Nach oraler Anwendung liegt die Eliminations-Halbwertszeit bei ca. 10 Stunden.

Tenofovir wird primär über die Nieren eliminiert, sowohl durch Filtration als auch durch das aktive tubuläre Transportsystem (humaner organischer Anionentransporter [hOAT1]), wobei nach intravenöser Anwendung etwa 70–80 % der Dosis als unveränderte Substanz über den Urin ausgeschieden werden. Die scheinbare Clearance von Tenofovir betrug im Durchschnitt 307 ml/min. Die renale Clearance betrug ungefähr 210 ml/min; damit war diese Rate höher als die glomeruläre Filtrationsrate. Dies deutet darauf hin, dass die aktive tubuläre Sekretion bei der Ausscheidung von Tenofovir eine wichtige Rolle spielt. Nach oraler Anwendung liegt die Eliminations-Halbwertszeit von Tenofovir bei etwa 12–18 Stunden.

Ältere Patienten

Die Pharmakokinetik von Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabin und Tenofovir wurde bei älteren Patienten (über 65 Jahren) nicht untersucht.

Geschlecht

Es wurden keine klinisch bedeutsamen pharmakokinetischen Unterschiede auf Grund des Geschlechts für mit Cobicistat geboostertes Elvitegravir, Emtricitabin oder Tenofoviridisoproxil festgestellt.

Ethnische Zugehörigkeit

Es wurden keine klinisch bedeutsamen pharmakokinetischen Unterschiede auf Grund der ethnischen Zugehörigkeit für mit Cobicistat geboostertes Elvitegravir, Emtricitabin oder Tenofoviridisoproxil festgestellt.

Kinder und Jugendliche

Die Exposition mit Elvitegravir und Tenofovir bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren, die in der Studie GS-US-236-0112 Stribild erhielten, war im Vergleich mit historischen Kontrollen von Erwachsenen um 30 % bzw. 37 % erhöht. Die Tenofovir-Exposition lag im Bereich

derjenigen, die in Behandlungsregimen mit Tenofoviridisoproxil-enthaltendem geboosterten Proteaseinhibitor beobachtet werden. Die Expositionen mit Cobicistat und Emtricitabin bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren waren ähnlich wie die bei Erwachsenen erreichten Expositionen.

Die Pharmakokinetik von Elvitegravir oder Cobicistat bei Kindern und Jugendlichen im Alter < 12 Jahren wurde nicht vollständig untersucht.

Nierenfunktionsstörung

Bei nicht mit HIV-1 infizierten Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min) wurde eine Studie zur Pharmakokinetik von durch Cobicistat geboostertem Elvitegravir durchgeführt. Dabei wurden zwischen den Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung und gesunden Probanden keine klinisch bedeutsamen Unterschiede hinsichtlich der Pharmakokinetik von Elvitegravir oder Cobicistat festgestellt. Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist keine Anpassung der Dosierung von Elvitegravir oder Cobicistat erforderlich. Die Pharmakokinetik von Emtricitabin und Tenofovir sind bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung verändert. Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance unter 50 ml/min oder mit dialysepflichtiger terminaler Niereninsuffizienz waren C<sub>max</sub> und AUC von Emtricitabin und Tenofovir erhöht (siehe Abschnitt 4.4).

Leberfunktionsstörung

Elvitegravir und Cobicistat werden beide hauptsächlich über die Leber metabolisiert und ausgeschieden. Bei nicht mit HIV-1 infizierten Patienten mit mittelgradiger Leberfunktionsstörung wurde eine Studie zur Pharmakokinetik von durch Cobicistat geboostertem Elvitegravir durchgeführt. Dabei wurden zwischen den Patienten mit mittelgradiger Leberfunktionsstörung und gesunden Probanden keine klinisch bedeutsamen Unterschiede hinsichtlich der Pharmakokinetik von Elvitegravir oder Cobicistat festgestellt. Bei Patienten mit leichter bis mittelgradiger Leberfunktionsstörung ist keine Anpassung der Dosierung von Elvitegravir oder Cobicistat erforderlich. Der Einfluss einer schweren Leberfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Elvitegravir oder Cobicistat wurde bisher nicht untersucht. Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Emtricitabin wurden nicht bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung geprüft, aller-

dings wird Emtricitabin nicht wesentlich durch Leberenzyme metabolisiert, sodass die Auswirkungen einer Leberfunktionsstörung begrenzt sein dürften. Klinisch bedeutsame Veränderungen der Pharmakokinetik von Tenofovir wurden bei Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht beobachtet. Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung ist daher keine Anpassung der Dosierung von Tenofoviridisoproxil erforderlich.

Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Koinfektion

Die Pharmakokinetik von Emtricitabin und Tenofoviridisoproxil wurde bei mit Hepatitis-B- und/oder -C-Virus koinfizierten Patienten nicht vollständig untersucht. Begrenzte Daten aus einer populationspharmakokinetischen Analyse (n = 24) deuteten darauf hin, dass eine Hepatitis-B- und/oder -C-Koinfektion keinen klinisch relevanten Effekt auf die systemische Verfügbarkeit von geboostertem Elvitegravir hat.

Schwangerschaft und postpartale Phase

Die im Rahmen einer prospektiven Studie (IMPACT P1026s) berichteten Ergebnisse zeigten, dass eine Behandlung mit Cobicistat- und Elvitegravir-haltigen Behandlungsregimen während der Schwangerschaft zu geringeren Elvitegravir- und Cobicistat-Expositionen führt (Tabelle 5).

**5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Die Ergebnisse für Elvitegravir waren negativ in *In-vitro*-Tests zur bakteriellen Mutagenität (Ames-Test) und im *In-vivo*-Ratten-Mikronukleustest mit Dosen bis zu 2.000 mg/kg. In einem *In-vitro*-Test auf Chromosomenaberrationen war Elvitegravir mit metabolischer Aktivierung negativ; ohne Aktivierung war jedoch eine uneindeutige Reaktion zu beobachten.

Cobicistat zeigte in konventionellen Genotoxizitätstests keine mutagene oder klastogene Aktivität. *Ex-vivo*-Studien an Kaninchen und *In-vivo*-Studien an Hunden deuten darauf hin, dass Cobicistat bei Wirkstoffkonzentrationen, die mindestens um das 11-Fache über der humanen Exposition nach der empfohlenen Dosis von 150 mg täglich liegen, ein geringes Potential zur QT-Verlängerung aufweist sowie das PR-Intervall geringfügig verlängern und die linksventrikuläre Funktion herabsetzen kann. In einer klinischen Studie mit 35 gesunden Probanden ergaben Echokardiogramme, die zu Studienbeginn und nach Verabreichung

**Tabelle 5: Im Rahmen der Studie IMPACT P1026s beobachtete Veränderungen der pharmakokinetischen Parameter von Elvitegravir und Cobicistat bei Frauen, die Cobicistat- und Elvitegravir-haltige Behandlungsregime während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters erhielten, verglichen mit gepaarten post partum Daten**

Vergleich mit gepaarten post partum Daten, n	Mittlere Veränderung der pharmakokinetischen Parameter von Elvitegravir in % <sup>a</sup>			Mittlere Veränderung der pharmakokinetischen Parameter von Cobicistat in % <sup>a</sup>		
	AUC <sub>24</sub>	C <sub>max</sub>	C <sub>24</sub>	AUC <sub>24</sub>	C <sub>max</sub>	C <sub>24</sub>
<b>2T/p.p., n = 14</b>	↓ 24 % <sup>b</sup>	↓ 8 %	↓ 81 % <sup>b</sup>	↓ 44 % <sup>b</sup>	↓ 28 % <sup>b</sup>	↓ 60 % <sup>b</sup>
<b>3T/p.p., n = 24</b>	↓ 44 % <sup>b</sup>	↓ 28 % <sup>b</sup>	↓ 89 % <sup>b</sup>	↓ 59 % <sup>b</sup>	↓ 38 % <sup>b</sup>	↓ 76 % <sup>b</sup>

2T = zweites Trimester; 3T = drittes Trimester; p.p. = post partum

a gepaarte Vergleiche

b p < 0,10 im Vergleich zur postpartalen Phase

von 150 mg Cobicistat einmal täglich für mindestens 15 Tage durchgeführt wurden, keine klinisch signifikante Veränderung der linksventrikulären Funktion.

Studien zur Reproduktionstoxizität mit Cobicistat bei Ratten und Kaninchen zeigten keine Auswirkungen auf Fortpflanzungs-, Fertilitäts-, Schwangerschafts- oder fetale Parameter. Bei Ratten waren jedoch bei 125 mg/kg/Tag erhöhte fetale Verluste nach der Einnistung und verringertes Fetalgewicht zu beobachten, assoziiert mit signifikant verringertem Körpergewicht des Muttertiers.

Langzeit-Karzinogenitätsstudien zur oralen Verabreichung von Elvitegravir und Cobicistat an Mäusen und Ratten ergaben keine Hinweise auf ein kanzerogenes Potential.

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten zu Emtricitabin keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten zu Tenofoviridisoproxil keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Daten aus Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe an Ratten, Hunden und Affen nach Exposition über oder im humantherapeutischen Bereich, die als möglicherweise relevant für die klinische Anwendung zu bewerten sind, schliessen Nieren- und Knochenveränderungen sowie eine Abnahme der Serumphosphat-Konzentration ein. Knochentoxizität wurde in Form von Osteomalazie (Affen) und verringerter Knochenmineraldichte (Ratten und Hunde) diagnostiziert. Studien zur Reproduktionstoxizität an Ratten und Kaninchen zeigten keine Auswirkungen auf Fortpflanzungs-, Fertilitäts-, Schwangerschafts- oder fetale Parameter. In einer peri-/postnatalen Studie mit Tenofoviridisoproxil allerdings waren in maternal-toxischen Dosierungen die Lebensfähigkeit und das Gewicht der Jungtiere verringert.

Die Wirkstoffe Elvitegravir, Cobicistat und Tenofoviridisoproxil persistieren in der Umwelt.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### Tablettenkern

Croscarmellose-Natrium (E468)  
Hyprolose (E463)  
Lactose-Monohydrat  
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) (E572)  
Mikrokristalline Cellulose (E460)  
Siliciumdioxid (E551)  
Natriumdodecylsulfat

#### Filmüberzug

Indigocarmin-Aluminiumsalz (E132)  
Macrogol 3350 (E1521)  
Poly(vinylalkohol) (partiell hydrolysiert) (E1203)  
Talkum (E553b)  
Titandioxid (E171)  
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H<sub>2</sub>O (E172)

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Die Flasche fest verschlossen halten.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Flasche aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit kindergesichertem Verschluss aus Polypropylen, die 30 Filmtabletten und Silicagel-Trockenmittel enthält.

Die folgenden Packungsgrößen sind verfügbar: Umkartons mit 1 Flasche, die 30 Filmtabletten enthält, und Umkartons mit 90 (3 Flaschen mit je 30) Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irland

### 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

### 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:  
24. Mai 2013  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:  
19. April 2018

### 10. STAND DER INFORMATION

Juni 2024

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

### 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

### 12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

GILEAD Sciences GmbH  
Fraunhoferstraße 17  
82152 Martinsried b. München  
Telefon: (089) 89 98 90-0  
Fax: (089) 89 98 90-90

Rote Liste Service GmbH

[www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de)

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt

