

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Elvitegravir / Cobicistat / Emtricitabin /
Tenofoviridisoproxil (Stribild®)*

Gilead Sciences GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 15.11.2017

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	6
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	16
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	16
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	21
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	26
2.4 Referenzliste für Modul 2	26

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	7
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	17
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	21

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
/r	Geboostert mit Ritonavir
3TC	Lamivudin
ABC	Abacavir
ART	Antiretrovirale Kombinationstherapie
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATV	Atazanavir
AZT	Zidovudin (auch: Azidothymidin)
BMD	Knochendichte (Bone Mineral Density)
CCR5	CC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5
CD4	Cluster of Differentiation 4 (Zelloberflächenantigen)
CMV	Zytomegalie-Virus
COBI	Cobicistat
CrCl	Kreatinin-Clearance
CXCR4	CXC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 4
CYP	Cytochrom P450
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
DP	Diphosphat
DRV	Darunavir
DTG	Dolutegravir
EFV	Efavirenz
ETV	Etravirin
EVG	Elvitegravir
FPV	Fosamprenavir
FTC	Emtricitabin
HBV	Hepatitis B-Virus
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
INI	Integrase-Inhibitor
LPV	Lopinavir
MVC	Maraviroc
NNRTI	Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Abkürzung	Bedeutung
NRTI	Nukleos(t)idischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NSAID	Nicht-steroidale antiinflammatorische Arzneimittel
NVP	Nevirapin
PI	Protease-Inhibitor
PZN	Pharmazentralnummer
RAL	Raltegravir
RAM	Resistenz-assoziierte Mutationen
RNA	Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid)
RPV	Rilpivirin
RT	Reverse Transkriptase
RTV	Ritonavir
SBR	Unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie (Stayed on Baseline Regimen)
SGB	Sozialgesetzbuch
STR	Single-Tablet-Regime
T-20	Enfuvirtid
TAF	Tenofoviralfenamid
TAM	Thymidin-Analoga-assoziierte Mutationen
TDF	Tenofovirdisoproxil(fumarat) (300 mg Tenofovirdisoproxilfumarat entsprechen 245 mg Tenofovirdisoproxil)
TFV	Tenofovir
TPV	Tipranavir

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil
Handelsname:	Stribild®
ATC-Code:	J05AR09
ATC-Code=Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code	

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
04704011	EU/1/13/830/001	150 mg/ 150 mg/ 200 mg/ 10 mg	30 Tabletten
04704028	EU/1/13/830/002	150 mg/ 150 mg/ 200 mg/ 10 mg	3x30 Tabletten

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Stribild[®] ist eine Fixkombination aus dem Integrase-Inhibitor (INI) Elvitegravir (EVG), dem pharmakokinetischen Booster Cobicistat (COBI) und den nukleos(t)idalen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) Emtricitabin (FTC) und Tenofoviridisoproxil (TDF) (ATC-Code JA05AR09) [1]. Alle enthaltenen Substanzen sind bereits in verschiedenen antiretroviralen Einzel- und Kombinationsprodukten zugelassen und verfügbar¹. Die Fixkombination EVG/COBI/FTC/TDF ist seit dem 24. Mai 2013 zur Behandlung der Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und darüber, die antiretroviral nicht-vorbehandelt sind oder bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen einen der drei antiretroviralen Wirkstoffe von EVG/COBI/FTC/TDF assoziiert sind, durch die Europäische Zulassungsbehörde zugelassen. Am 19. Oktober 2017 erfolgte die Zulassungserweiterung zur Behandlung einer HIV-1-Infektion bei Jugendlichen von 12 bis <18 Jahren und einem Körpergewicht von ≥ 35 kg, die mit einem HIV-1 infiziert sind, bei dem keine Mutationen bekannt sind, welche mit einer Resistenz gegen einen der drei in EVG/COBI/FTC/TDF enthaltenen antiretroviralen Wirkstoffe einhergehen, und bei denen Toxizitäten aufgetreten sind, die die Anwendung anderer Behandlungsregimes ausschließen, welche kein TDF enthalten.

Die in EVG/COBI/FTC/TDF enthaltenen antiretroviralen Substanzen greifen an verschiedenen Stellen im Replikationszyklus des humanen Immundefizienzvirus (HIV) ein – zur Veranschaulichung der verschiedenen Wirkmechanismen wird der Replikationszyklus im Folgenden zunächst kurz komplett dargestellt: Zum Eintritt in die Cluster of Differentiation 4 (CD4)-Zelle nutzt das HIV den auf der Oberfläche von 60% aller T-Lymphozyten

¹ TDF: Viread[®] (ATC-Code J05AF07) [2-6]; Truvada[®] (ATC-Code J05AR03) [7]; Atripla[®] (ATC-Code J05AR06) [8]; Eviplera[®] (ATC-Code J05AR08) [9]; Stribild[®] (ATC-Code JA05AR09) [1].
 FTC: Emtriva[®] (ATC-Code J05AF09) [10, 11]; Truvada[®] (ATC-Code J05AR03) [7]; Atripla[®] (ATC-Code J05AR06) [8]; Eviplera[®] (ATC-Code J05AR08) [9]; Stribild[®] (ATC-Code JA05AR09) [1]; Genvoya[®] (ATC-Code JA05AR18) [12]; Descovy[®] (ATC-Code J05AR17) [13]; Odefsey[®] (ATC-Code J05AR19) [14].
 COBI: Tybost[®] (ATC-Code V03AX03) [15]; Stribild[®] (ATC-Code JA05AR09) [1]; Genvoya[®] (ATC-Code JA05AR18) [12].
 EVG: Vitekta[®] (ATC-Code J05AX11) [16] (als Einzelsubstanz ist EVG in Deutschland nicht verfügbar, die Rücknahme der EU-Zulassung wurde beantragt); Stribild[®] (ATC-Code JA05AR09) [1]; Genvoya[®] (ATC-Code JA05AR18) [12].

exprimierten CD4-Rezeptor sowie (primär) die beiden Korezeptoren CC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5 (CCR5) und CXC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 4 (CXCR4); nach der Fusion mit der CD4-Zelle entleert das Virus seinen Kern in das Zytoplasma. Vor Nutzung der zelleigenen Systeme zur Replikation muss das als Ribonukleinsäure (RNA) vorliegende virale Genom zunächst in Desoxyribonukleinsäure (DNA) umgeschrieben werden (reverse Transkription). Die Umwandlung von viraler RNA in provirale DNA erfolgt mittels des viruseigenen Enzyms Reverse Transkriptase (RT) und stellt einen kritischen Schritt im viralen Replikationszyklus dar. Nach Integrase-vermittelter Integration der viralen DNA in das Wirtsgenom erfolgt die Produktion neuer Viren. Dabei entstehen zunächst virale Makromoleküle, die von der viralen Protease und anderen zellulären Enzymen in Untereinheiten gespalten werden. Im weiteren Verlauf formen sich aus diesen verschiedenen Vorläufer-Proteinen unreife Virionen, die unter Mitnahme von Plasmamembran aus der Zelle austreten und nach ihrer Reifung weitere Zellen infizieren.

- EVG ist ein HIV-1-INI. Die Integrase ist ein vom HIV-1 kodiertes Enzym, das für die Virusreplikation erforderlich ist. Die Hemmung dieses Enzyms 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 [1].
- COBI ist ein selektiver, mechanismusbasierter Inhibitor der Cytochrom 3A-Unterfamilie der Cytochrome P450 (CYP). Die Hemmung des CYP3A-vermittelten Metabolismus steigert die systemische Exposition von CYP3A-Substraten wie EVG, deren Bioverfügbarkeit begrenzt ist und deren Halbwertszeit durch die CYP3A-abhängige Metabolisierung verkürzt wird. COBI selbst hat keine antivirale Aktivität gegen HIV, sondern dient ausschließlich als Pharmakoenhancer [1].
- FTC und TDF sind NRTI. Bei FTC handelt es sich um ein Nukleosidanalogen von Cytidin und TDF wird in vivo in Tenofovir (TFV) umgewandelt, ein Nukleosidmonophosphat-(Nukleotid)-Analogon von Adenosinmonophosphat. Die eigentlichen Wirksubstanzen sind dabei die NRTI-Triphosphate: Entsprechend wird FTC durch zelluläre Enzyme zu FTC-Triphosphat phosphoryliert und TFV, das als Nukleotidanalogen bereits eine Phosphatgruppe enthält, muss intrazellulär nur mehr zu TFV-Diphosphat (TFV-DP) phosphoryliert werden. Beide NRTI hemmen die RT von HIV-1 kompetitiv: Sie werden bei der reversen Transkription als falsche Bausteine in die DNA-Kette eingebaut und führen durch den resultierenden Kettenabbruch dazu, dass das virale Genom nicht in das Wirtsgenom integriert wird und das Virus sich entsprechend nicht replizieren kann [1].

Resistenz/Kreuzresistenz

Berücksichtigt man alle verfügbaren in vitro- und in vivo-Daten, können die folgenden Resistenz-assoziierten Mutationen (RAM) die Wirksamkeit von EVG/COBI/FTC/TDF beeinflussen [1]:

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- In vitro und bei HIV-1-Isolaten einiger Patienten wurden Resistenzen gegen FTC oder TFV beschrieben, wobei die FTC-Resistenz auf der Entwicklung einer M184V- oder M184I-Substitution in der RT und die TFV-Resistenz auf der Entwicklung einer K65R-Substitution in der RT beruhen. Darüber hinaus wurde klinisch durch TDF eine K70E-Substitution in der RT von HIV-1 selektiert. Diese führt zu einer geringfügig verminderten Empfindlichkeit gegenüber Abacavir (ABC), FTC, TFV und Lamivudin (3TC).
- FTC-resistente Viren mit der M184V/I-Mutation waren kreuzresistent gegenüber 3TC, blieben aber empfindlich gegenüber TFV und Zidovudin. Die K65R-Mutation kann auch durch ABC selektiert werden und vermindert die Empfindlichkeit gegenüber diesen Substanzen sowie gegenüber 3TC, FTC und TFV. Die Anwendung von TDF 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 (TAM) exprimierte, darunter auch entweder die M41L-Mutation oder die L210W-Mutation in der RT, eine reduzierte Empfindlichkeit gegenüber TDF.
- In Zellkultur wurden HIV-1-Isolate mit reduzierter Empfindlichkeit gegenüber EVG selektiert. Die reduzierte Empfindlichkeit gegenüber EVG ist am häufigsten mit den primären Integrase-Mutationen T66I, E92Q und Q148R assoziiert. Weitere Integrase-Mutationen, die in der Zellkulturselektion identifiziert wurden, waren H51Y, F121Y, S147G, S153Y, E157Q und R263K. HIV-1 mit den durch Raltegravir (RAL) selektierten Substitutionen T66A/K, Q148H/K und N155H zeigte eine Kreuzresistenz gegenüber EVG. Primärmutationen gegen RAL/EVG haben als Einzelmutation auf die in-vitro-Empfindlichkeit von Dolutegravir (DTG) keinen Effekt, und die zusätzliche Anwesenheit von Sekundärmutationen (außer Q148) in Experimenten mit zielgerichteten Mutanten führt ebenfalls nicht zu relevanten Veränderungen.
- Für COBI ist bei HIV-1 in vitro keine Resistenzentwicklung nachweisbar, da die Substanz keine antivirale Wirkung aufweist.
- Erhebliche Kreuzresistenz wurde für die meisten EVG-resistenten HIV-1-Isolate und RAL sowie für FTC-resistenten Isolate und 3TC festgestellt. Patienten, bei denen die EVG/COBI/FTC/TDF-Therapie versagt hatte und bei denen sich HIV-1-Resistenz-Substitutionen gegen EVG/COBI/FTC/TDF entwickelt hatten, wiesen Viren auf, die empfindlich gegenüber sämtlichen Protease-Inhibitoren (PI), nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) und den meisten anderen NRTI blieben.

Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Im Dossier-relevanten Anwendungsgebiet, d. h. zur Behandlung einer HIV-1-Infektion bei Jugendlichen von 12 bis <18 Jahren und einem Körpergewicht von ≥ 35 kg, die mit einem

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

HIV-1 infiziert sind, bei dem keine Mutationen bekannt sind, welche mit einer Resistenz gegen einen der drei in EVG/COBI/FTC/TDF enthaltenen antiretroviralen Wirkstoffe einhergehen, und bei denen Toxizitäten aufgetreten sind, die die Anwendung anderer Behandlungsregimes ausschließen, welche kein TDF enthalten, stehen prinzipiell Wirkstoffe aus fünf Wirkstoffklassen zur Verfügung.

Im Folgenden werden nur die Wirkstoffe genannt, die aktuell in Deutschland verfügbar sind:

- NRTI²:
 - ABC (Ziagen[®], ATC-Code: J05AF06) [17, 18]
 - FTC (Emtriva[®], ATC-Code: J05AF09) [10, 11]
 - 3TC (Epivir[®], ATC-Code: J05AF05) [19, 20]
 - TDF (Viread[®], ATC-Code: J05AF07) [2, 3]
 - Zidovudin (AZT; Retrovir[®], ATC-Code: J05AF01) [21-24]
 - Fixkombination: ABC/3TC (Kivexa[®], ATC-Code: J05AR02) [25]
 - Fixkombination: FTC/TDF (Truvada[®], ATC-Code: J05AR03) [7]
 - Fixkombination: FTC/Tenofoviralafenamid (TAF) (Descovy[®], ATC-Code: J05AR17) [13]
 - Fixkombination: AZT/3TC (Combivir[®], ATC-Code: J05AR01) [26]
- NNRTI:
 - Efavirenz (EFV; Sustiva[®], ATC-Code: J05AG03) [27, 28]
 - Etravirin (ETV; Intelence[®], ATC-Code: J05AG04)³ [29-31]
 - Nevirapin (NVP; Viramune[®] und Viramune Retard[®], ATC-Code: J05AG01) [32-36]
 - Rilpivirin (RPV; Edurant[®], ATC-Code: J05AG05)⁴ [37]
- PI:
 - Atazanavir (ATV; Reyataz[®], ATC-Code: J05AE08) [38]
 - Darunavir (DRV; Prezista[®], ATC-Code: J05AE10) [39-44]
 - Fosamprenavir (FPV; Telzir[®], ATC-Code: J05AE07) [45, 46]
 - Lopinavir/Ritonavir (LPV/r; Kaletra[®], ATC-Code: J05AE06) [47-49]
 - Ritonavir (RTV; Norvir[®], ATC-Code: J05AE03) (als Booster) [50-52]

² Die NRTI Stavudin (Zerit[®]) und Didanosin (Videx[®]) wurden hier nicht mehr berücksichtigt, da sie zwar noch zugelassen und verfügbar sind, der pharmazeutische Unternehmer jedoch für beide Produkte die globale Marktrücknahme angekündigt hat.

³ Diese Wirkstoffe sind nur für vorbehandelte Patienten zugelassen.

⁴ Zugelassen für Patienten mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- Tipranavir (TPV; Aptivus[®], ATC-Code: J05AE09)³ [53]
- INI:
 - DTG (Tivicay[®], ATC-Code: J05AX12) [54]
 - RAL (Isentress[®], ATC-Code: J05AX08) [55, 56]
- Entry-Inhibitoren:
 - Maraviroc (MVC; Celsentri[®], ATC-Code: J05AX09)³ [57]
 - Enfuvirtid (T-20; Fuzeon[®], ATC-Code: J05AX07)³ [58]
- Single-Tablet-Regime (STR): NRTI/NNRTI:
 - FTC/RPV/TAF (Odefsey[®], ATC-Code J05AR19)⁴ [14]
- STR: NRTI/INI:
 - ABC/DTG/3TC (Triumeq[®], ATC-CODE J05AR13) [59]
 - EVG/COBI/FTC/TAF (Genvoya[®], ATC-Code JA05AR18) [12]

Wirkstoffklasse NRTI

Alle NRTI stellen, wie beschrieben, sowohl Substrate als auch kompetitive Inhibitoren der RT von HIV-1 dar. Nach intrazellulärer Phosphorylierung konkurrieren sie mit physiologischen Nucleosiden als alternative Substrate um den Einbau in die DNA-Kette.

Die Resistenzmutationen unter NRTI sind dabei je nach Art der zugrundeliegenden Base teilweise deutlich unterschiedlich: FTC und 3TC sind Cytidin-Analoga, während AZT zur Klasse der Thymidin-Analoga gehört (Pyrimidin-Basen); ABC ist ein Guanosin-Analogon, TAF und TDF sind Adenosin-Analoga (Purin-Basen).

Der grundsätzliche Wirkmechanismus der NRTI ist also gleich, allerdings unterscheiden sich die NRTI im Hinblick auf das assoziierte Resistenzprofil zum Teil erheblich:

Eine Mutation am Codon 184 (M184V) nahe am aktiven Zentrum der viralen RT führt zur Resistenzentwicklung gegen die Cytidin-Analoga FTC und 3TC. Eine über die M184V-RT-Mutation vermittelte Kreuzresistenz bleibt auf die Klasse der nukleosidanalogen Hemmstoffe beschränkt. AZT behält seine antiretrovirale Aktivität gegen 3TC-resistente HIV vom Typ 1, ebenso ABC, wenn es sich nur um die M184V-Mutation handelt [19, 20]. FTC-resistente Viren waren kreuzresistent gegenüber 3TC, blieben jedoch weiterhin empfindlich gegenüber anderen NRTI (AZT, ABC), allen NNRTI und allen PI. Viren mit einer Resistenz gegen AZT und NNRTI blieben empfindlich gegenüber FTC [10, 11].

Thymidin-Analoga selektieren die so genannten TAM, dazu gehören insbesondere M41L und T215Y. Diese TAM treten mit ähnlicher Häufigkeit bei virologischer Therapie mit AZT auf. Die Resistenz gegenüber Thymidin-Analoga ist gut charakterisiert und wird durch die schrittweise Akkumulation von bis zu sechs spezifischen Mutationen der RT des HIV an den Codons 41, 67, 70, 210, 215 und 219 verursacht [21-24]. Die TAM allein führen nicht zu

einer ausgeprägten Kreuzresistenz gegenüber den anderen Nukleosidanaloga, was die nachfolgende Anwendung der anderen zugelassenen RT-Hemmer ermöglicht. Zwei Wege führen zur Entstehung einer Multi-Drug-Resistenz und damit zu einer phänotypischen Resistenz gegenüber AZT und allen anderen zugelassenen NRTI. Der erste Fall ist durch Mutationen an den Codons 62, 75, 77, 116 und 151 der RT des HIV charakterisiert, der zweite Fall beinhaltet eine T69S-Mutation sowie eine Insertion von sechs zusätzlichen Basenpaaren an derselben Position. Liegt eines von beiden Mutationsmustern, die zur Multi-Drug-Resistenz führen, vor, sind zukünftige therapeutische Optionen stark eingeschränkt [21-24].

ABC-resistente HIV-1-Isolate wurden *in vitro* identifiziert und sind mit spezifischen genotypischen Veränderungen in der die RT codierenden Region (Codons M184V, K65R, L74V und Y115F) assoziiert [17, 18]. In den Zulassungsstudien zeigten Isolate von nicht-vorbehandelten Patienten mit virologischem Versagen auf ein ABC-haltiges Therapieregime meist entweder keine NRTI-bedingten Veränderungen im Vergleich zur Ausgangssituation oder lediglich eine Selektion von M184V- oder M184I-Mutationen. Die Selektion von L74V-, K65R- und Y115F-Mutationen war weniger häufig. Eine phänotypische Resistenz gegen ABC erfordert neben einer M184V noch mindestens eine weitere ABC-bedingte Mutation, oder M184V mit mehreren TAM. Eine phänotypische Kreuzresistenz mit anderen NRTI allein mit einer M184V oder M184I-Mutation tritt nur begrenzt auf. AZT und TFV behalten ihre antiretrovirale Aktivität gegen derartige HIV-1-Varianten. Die Anwesenheit von M184V mit K65R führt zur Kreuzresistenz zwischen ABC und 3TC; auch führen M184V mit L74V zu einer Kreuzresistenz zwischen ABC und 3TC. Die Anwesenheit von M184V mit Y115F führt zu einer Kreuzresistenz zwischen ABC und 3TC. Eine Kreuzresistenz zwischen ABC und antiretroviralen Arzneimitteln anderer Klassen (z. B. PI oder NNRTI) ist unwahrscheinlich [18].

Das azyklische Nukleotid-Analogon TFV muss aufgrund seiner schlechten oralen Bioverfügbarkeit in Form eines lipophilen und zellgängigen Prodrugs oral verabreicht werden; sowohl TAF als auch TDF sind Prodrugs von TFV, weisen jedoch erheblich Unterschiede vor allem hinsichtlich der Pharmakokinetik und der Verträglichkeit auf. In den CD4-Zellen wird das aus TAF oder TDF freigesetzte TFV durch zweifache Phosphorylierung in die aktive Form TFV-DP umgewandelt. TFV-DP blockiert schlussendlich das HIV-eigene Enzym RT, indem es anstelle des physiologischen Nukleosids in die neu gebildete DNA-Kette eingebaut wird und als falsches Substrat zum Strangabbruch führt. In Zellkultur wurden HIV-1-Isolate mit reduzierter Empfindlichkeit gegenüber TAF selektiert. Diese exprimieren eine K65R-Mutation in der HIV-1-RT; zusätzlich wurde vorübergehend eine K70E-Mutation in der HIV-1-RT festgestellt. HIV-1-Isolate mit der K65R-Mutation weisen eine geringfügig verminderte Empfindlichkeit gegenüber ABC, FTC, TDF und 3TC auf [12]. In klinischen Studien an vorbehandelten Patienten wurde die Aktivität von TDF gegen HIV-1-Spezies mit TAM untersucht. Die Ergebnisse zeigten, dass Patienten, deren HIV drei oder mehr TAM aufwies, darunter entweder die M41L- oder die L210W-Mutation, weniger stark auf die Behandlung mit TDF ansprachen [2, 3]. Während TAF und TDF naturgemäß für dieselben Resistenzen selektieren, gibt es *in vitro*-Untersuchungen, die darauf hindeuten, dass die

höhere TFV-Konzentration unter TAF zu einer verbesserten Wirksamkeit bei Viren mit NRTI-RAM führt: In sogenannten „viral breakthrough“-Untersuchungen hat man die unterschiedlichen in vivo TFV-DP-Konzentrationen zwischen TAF und TDF simuliert und an Viren mit unterschiedlichen NRTI-Resistenzmustern untersucht – es zeigte sich, dass die meisten TDF-resistenten Viren mit TAF noch vollständig inhibiert werden.

Wirkstoffklasse NNRTI

NNRTI binden direkt in einer den NNRTI gemeinsamen Bindetasche der RT von HIV-1 und inhibieren ihre Funktion durch allosterische Hemmung [60]. Allerdings werden in der Bindetasche unterschiedliche Positionen besetzt [27-37] und entsprechend werden zum Teil unterschiedliche Resistenzen beobachtet:

Während klinischer Studien mit EFV erwies sich K103N als die am häufigsten beobachtete RT-Substitution in Virusisolaten von Patienten mit einem signifikanten Wiederauftreten der Viruslast. Diese Mutation wurde in 90% der mit EFV behandelten Patienten mit virologischem Versagen beobachtet. Substitutionen an den RT-Positionen 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 oder 225 wurden auch beobachtet, aber mit geringerer Häufigkeit und oft nur zusammen mit K103N. Das mit Resistenz gegen EFV in Zusammenhang stehende Aminosäuresubstitutionsmuster der RT trat unabhängig von den anderen in Kombination mit EFV angewendeten antiviralen Arzneimitteln auf. Kreuzresistenzprofile für EFV und NVP in der Zellkultur zeigten, dass die Substitution von K103N bei allen drei NNRTI zu einem Empfindlichkeitsverlust führt [27, 28].

Mit NVP beobachtete RT-Mutationen waren A98G, K101E, K103N, V106A/M, V108I, Y181C, Y188C/L, F227L, G190A/S und M230L. Bei einem virologischen Therapieversagen mit NVP ist eine Kreuzresistenz gegen EFV zu erwarten. Es gab keine Unterschiede in Bezug auf die eingenommene Formulierung (Tabletten mit unverzögerter Freisetzung 2×täglich oder Retardtabletten 1×täglich) [32-36].

ETV hat ein distinktes Resistenzprofil. In klinischen Studien mit ETV in Kombination mit DRV/r waren V108I, V179F, V179I, Y181C und Y181I die Mutationen, die sich am häufigsten bei Patienten mit virologischem Versagen gegen das ETV enthaltende Therapieschema entwickelten und die im Allgemeinen vor einem Hintergrund multipler anderer NNRTI-RAM auftraten. In allen anderen mit ETV an HIV-1-infizierten Patienten durchgeführten Studien traten die folgenden Mutationen am häufigsten auf: L100I, E138G, V179F, V179I, Y181C und H221Y. Es wird nicht empfohlen, Patienten nach einem virologischen Versagen auf ein ETV-enthaltendes Therapieschema mit EFV und/oder NVP zu behandeln [29-31].

RPV-resistente Stämme wurden in Zellkultur selektiert, sowohl bei HIV-1-Wildtyp unterschiedlicher Herkunft und unterschiedlichen Subtyps als auch von NNRTI-resistenten HIV-1. Die am häufigsten beobachteten RAM, die sich entwickelten, umfassen: L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C und M230I [37].

Wirkstoffklasse PI

PI blockieren selektiv das virusspezifische Processing der viralen gag-pol Proteine in HIV-1-infizierten Zellen und verhindern auf diese Weise die Bildung reifer Virionen sowie die Infektion weiterer Zellen. Der PI RTV wird im Grunde ausschließlich zur Verbesserung der Pharmakokinetik anderer PI, bzw. dem INI EVG eingesetzt, da RTV als potenter Inhibitor des CYP3A4-Isoenzym den Abbau von über CYP3A4 metabolisierten Substanzen hemmt [50-52].

In klinischen Studien mit nicht antiretroviral vorbehandelten Patienten, die ungeboostertes ATV erhielten, ist die I50L-Substitution, manchmal in Verbindung mit einer A71V-Mutation, die zu Resistenz führende Schlüsselsubstitution von ATV. Die Resistenzwerte für ATV rangieren vom 3,5- bis 29-fachen ohne Hinweis auf eine phänotypische Kreuzresistenz gegenüber anderen PI. Antiretroviral vorbehandelten Patienten, die als virologische Versager bezeichnet wurden unter einer Therapie, die entweder mit ATV oder ATV+RTV beinhaltet, wiesen ebenfalls häufig den zuvor beschriebenen I50L-Phänotyp auf [38].

Die Daten aus klinischen Studien bei antiretroviral-vorbehandelten Patienten zeigten, dass das virologische Ansprechen auf DRV zusammen mit niedrig dosiertem RTV vermindert war, wenn drei oder mehr DRV-RAM (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L oder M, T74P, L76V, I84V und L89V) bei Studienbeginn vorhanden waren oder sich diese Mutationen während der Behandlung entwickelten. Viren mit einer Resistenz gegen die meisten PI bleiben gegenüber DRV empfindlich [39-44].

Während der Amprenavir/FPV-Entwicklungsprogramme wurden verschiedene Behandlungsschemata mit und ohne eine zusätzliche Gabe von RTV bewertet. Die Auswertung der Proben der Patienten, bei denen ein virologisches Versagen auftrat, ergab vier Hauptresistenzpfade: V32I + I47V, I50V, I54L/M und I84V. Zusätzlich beobachtete Mutationen, die zur Resistenz beitragen könnten, waren: L10V/F/R, I13V, K20R/T, L33F/V, M36I, M46I/L, I47V/L, Q58E, I62V, L63P, V77I, I85V und I93L [45, 46].

Die antivirale Aktivität von LPV wurde in vitro an klinischen Isolaten von Patienten untersucht, bei denen die Therapie mit einem oder mehreren PI gescheitert war. Die Analyse zeigte folgende Mutationen von HIV-Proteasen, die im Zusammenhang mit einer verringerten in-vitro-LPV-Empfindlichkeit stehen: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/T/V, V82A/F/T, I84V und L90M. Eine in-vitro-Charakterisierung der phänotypischen Kreuzresistenz von LPV mit anderen PI legt nahe, dass eine verminderte Empfindlichkeit gegenüber LPV mit einer verringerten Empfindlichkeit gegenüber RTV korreliert, weniger eng aber mit einer verringerten Empfindlichkeit gegenüber Amprenavir [47-49].

Die Reduktion der antiretroviralen Aktivität von RTV ist hauptsächlich mit den Protease-Mutationen V82A/F/T/S und I84V assoziiert. Eine Akkumulation anderer Mutationen im Protease-Gen (einschließlich der Positionen 20, 33, 36, 46, 54, 71 und 90) kann ebenfalls zur Resistenz gegenüber RTV beitragen. Im Allgemeinen kann eine Akkumulierung von

Mutationen, die mit RTV-Resistenzen assoziiert sind, das Ansprechen anderer PI reduzieren [50-52].

Mit einer verringerten TPV-Empfindlichkeit und/oder mit einem reduzierten Ansprechen der Viruslast nach 48 Wochen sind mittels einer Reihe von multiplen schrittweisen Regressionsanalysen von Genotypen aus allen klinischen Prüfungen, die vor Beginn und während der Behandlung isoliert wurden, 16 Aminosäuren in Verbindung gebracht worden: 10V, 13V, 20M/R/V, 33F, 35G, 36I, 43T, 46L, 47V, 54A/M/V, 58E, 69K, 74P, 82L/T, 83D und 84V. TPV behält seine signifikante antivirale Aktivität (<4-fache Resistenz) gegen die Mehrzahl der klinischen HIV-1-Isolate, die nach der Behandlung eine verringerte Empfindlichkeit gegenüber den gegenwärtig zugelassenen PI aufweisen [53].

Wirkstoffklasse INI

INI unterscheiden sich hinsichtlich ihres Wirkmechanismus und auch des Resistenz- und Nebenwirkungsprofils deutlich von den anderen Behandlungsoptionen und stellen somit sicher, dass noch mehr Patienten, darunter Patienten mit Resistenzen gegen die Substanzklasse der NNRTI oder PI, optimal behandelt werden können [61, 62]. INI hemmen die katalytische Aktivität der Integrase und verhindert dadurch das Ausbreiten der Virusinfektion (siehe Abschnitt 2.1.2) [16, 54-56, 59].

Die meisten Virusisolate von Patienten, die auf die Therapie mit RAL nicht ansprechen, hatten eine charakteristische Veränderung bei Aminosäure 155 (N155 Austausch durch H), Aminosäure 148 (Q148 Austausch durch H, K oder R) oder Aminosäure 143 (Y143 Austausch durch H, C oder R), zusammen mit einer oder mehreren weiteren Mutationen der Integrase (z. B. L74M, E92Q, T97A, E138A/K, G140A/S, V151I, G163R, S230R). Vorläufige Daten deuten auf eine mögliche Kreuzresistenz zwischen RAL und anderen INI, wenigstens bis zu einem gewissen Grad, hin [55, 56].

Im Fall von DTG hatten Primärmutationen gegen RAL/EVG (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q und T66I) als Einzelmutation keinen Effekt auf die in vitro-Empfindlichkeit von DTG. Wenn als INI-assoziiert gelistete Sekundärmutationen (gegen RAL/EVG) zu diesen Primärmutationen in Experimenten mit zielgerichteten Mutanten hinzukamen, war die Empfindlichkeit von DTG weiterhin unverändert (<2-fache Veränderung gegenüber dem Wildtypvirus), außer im Falle der Q148-Mutation, bei der in Kombination mit Sekundärmutationen eine 5-10-fache oder höhere Veränderung beobachtet wird. Behandlungsbedingte Integrase-Resistenz trat typischerweise bei Patienten mit Viren mit einer bekannten Q148-Mutation (zu Studienbeginn oder in der Anamnese) auf [54, 59].

Eine reduzierte Empfindlichkeit gegenüber EVG ist am häufigsten mit den primären Integrase-Mutationen T66I, E92Q und Q148R assoziiert. Weitere Integrase-Mutationen, 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 EVG [12].

Die Resistenzbarrieren der einzelnen INI weisen Unterschiede auf, speziell zwischen den Erstgenerations- und den Zweitgenerationssubstanzen. Innerhalb der Klasse zeigen sich bei den INI zudem teils deutliche Unterschiede im Hinblick auf Pharmakokinetik und Metabolismus [62].

Wirkstoffklasse Entry-Inhibitoren

MVC ist ein Vertreter der therapeutischen Klasse der CCR5-Antagonisten. MVC bindet selektiv an den Chemokinrezeptor CCR5 beim Menschen, wodurch das Eindringen des CCR5-tropen HIV-1 in die Zielzellen verhindert wird. Die empfohlene Dosierung steht in Abhängigkeit zur übrigen antiretroviralen Therapie, die durch Interaktion das Verhalten von MVC mehr oder weniger beeinflusst. Es gibt zwei virale Schutzmechanismen gegen MVC: durch Selektion von Viren, die CXCR4 als Co-Rezeptor nutzen (CXCR4-nutzendes Virus), oder durch Selektion resistenter Viren, die weiterhin CCR5 nutzen (CCR5-tropes Virus). Bezüglich der genotypischen Resistenz zeigte sich eine Zunahme von Mutationen im gp120-Glykoprotein der Virushülle (das virale Protein, welches an den CCR5-Co-Rezeptor bindet). In Zellkulturen waren alle klinischen HIV-1-Isolate, die gegenüber NRTI, NNRTI, PI und T-20 resistent waren, empfindlich gegen MVC. Gegen MVC resistente Viren, die sich in vitro bildeten, blieben empfindlich gegenüber dem Fusionshemmer T-20 und dem PI Saquinavir. Auf der Basis der verfügbaren Daten scheint das Resistenzprofil gegenüber anderen antiretroviralen Arzneimitteln zum Zeitpunkt des Therapieversagens mit CXCR4-nutzenden Viren ähnlich zu sein wie das der CCR5-tropen Viruspopulationen zu Behandlungsbeginn. Daher muss bei der Auswahl der Behandlungsoptionen davon ausgegangen werden, dass die Viren, die Teil der zunächst unentdeckten, CXCR4-nutzenden Virenpopulation waren, das gleiche Resistenzprofil aufweisen wie die CCR5-trope Viruspopulation [57].

T-20 ist ein Vertreter der therapeutischen Klasse der Fusionshemmer. Es ist ein Inhibitor der räumlichen Umstrukturierung von HIV-1-gp41 und agiert durch spezifische extrazelluläre Bindung an das Virusprotein, wodurch die Fusion zwischen der viralen Zellmembran und der Zellmembran der Zielzelle blockiert und dadurch das Eindringen der viralen RNA in die Zielzelle verhindert wird. In vitro wurden HIV-1-Isolate mit verminderter Empfindlichkeit für T-20 selektiert, die Substitutionen in den Aminosäuren 36-38 der gp41-Ektodomäne aufwiesen. In vivo wurden Substitutionen – in abnehmender Häufigkeit – an den Aminosäure-Positionen 38, 43, 36, 40, 42 und 45 beobachtet. Spezifische Einzelsubstitutionen an diesen Abschnitten bei gp41 resultierten jeweils in unterschiedlichen Abnahmen vom Ausgangswert für die rekombinante virale Empfindlichkeit für T-20. Es wird nicht erwartet, dass Mutationen in den Aminosäuren 36-45 von gp41, die eine Resistenz gegen T-20 verursachen, zu einer Kreuzresistenz gegen andere Klassen antiretroviraler Arzneimittel führen [58].

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja/ nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
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 Tenofoviridisoproxilfumarat (TDF) enthalten (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).	Nein	19. Oktober 2017 (Erweiterung des Anwendungsgebietes)	A
<p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. HIV=Humanes Immundefizienzvirus, TDF=Tenofoviridisoproxil Im Folgenden werden relevante Auszüge aus den Abschnitten 4.2, 4.4 und 5.1 der Fachinformation aufgeführt:</p> <p>Auszug aus 4.2: Dosierung und Art der Anwendung (gemäß Abschnitt 4.2 der Fachinformation) Die Therapie sollte nur durch einen Arzt eingeleitet werden, der in der Behandlung der HIV-Infektion erfahren ist.</p> <p>Dosierung <i>Erwachsene und Jugendliche im Alter von mindestens 12 Jahren und mit mindestens 35 kg Körpergewicht</i> 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.</p> <p><i>Kinder und Jugendliche mit Nierenfunktionsstörung</i> Die Anwendung von Stribild bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren mit Nierenfunktionsstörung wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).</p> <p><i>Leberfunktionsstörung</i> 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 der Fachinformation).</p> <p>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 der Fachinformation).</p>			

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja/ nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
<p><i>Kinder und Jugendliche</i></p> <p>Die Sicherheit und Wirksamkeit von Stribild bei Kindern unter 12 Jahren oder einem Körpergewicht <35 kg ist nicht erwiesen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).</p> <p>Art der Anwendung</p> <p>Stribild sollte einmal täglich zum Essen eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Die Filmtablette darf nicht zerkaut oder zerteilt werden.</p> <p>Auszug aus 4.4:</p> <p>Obwohl es sich gezeigt hat, dass die erfolgreiche Virussuppression durch eine antiretrovirale Therapie das Risiko einer sexuellen Übertragung erheblich reduziert, kann ein Restrisiko nicht ausgeschlossen werden. Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung der Übertragung sollten gemäß nationaler Richtlinien getroffen werden.</p> <p>Auswirkungen auf Nieren und Knochen bei Kindern und Jugendlichen</p> <p>Die langfristigen Auswirkungen von Tenofoviridisoproxilfumarat 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.</p> <p>Wirkung auf die Nieren</p> <p>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 Tenofoviridisoproxilfumarat berichtet (GS-US-104-0352) (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1 der Fachinformation).</p> <p>Überwachung der Nierenfunktion</p> <p>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).</p> <p>Nierenbehandlung</p> <p>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 der Fachinformation, 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).</p> <p>Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln und Risiko renaler Toxizitäten</p> <p>Es gelten dieselben Empfehlungen wie für Erwachsene (siehe unten bei Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln).</p> <p>Nierenfunktionsstörung</p> <p>Die Anwendung von Stribild bei Kindern und Jugendlichen mit Nierenfunktionsstörung wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). 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.</p> <p>Wirkung auf die Knochen</p> <p>Tenofoviridisoproxilfumarat kann eine Abnahme der BMD bewirken. Die langfristigen Auswirkungen der mit Tenofoviridisoproxilfumarat einhergehenden BMD Veränderungen auf die Knochengesundheit und ein künftiges Risiko für Knochenbrüche sind derzeit unbekannt (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).</p> <p>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 der Fachinformation).</p> <p>Wenn bei Kindern und Jugendlichen Auffälligkeiten an Knochen vermutet oder nachgewiesen werden, sollte ein Endokrinologe und/oder Nephrologe hinzugezogen werden.</p> <p>HIV-infizierte Patienten mit Hepatitis-B- oder -C-Koinfektion</p> <p>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.</p> <p>Für eine optimale Behandlung der HIV-Infektion bei Patienten mit Hepatitis B Koinfektion (HBV) sollten Ärzte die aktuellen Therapieleitlinien für die HIV-Therapie beachten.</p> <p>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 (als Fumarat), Lamivudin oder Adefovirdipivoxil enthalten und zur Behandlung einer Hepatitis B-Infektion eingesetzt werden.</p> <p>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</p>			

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja/ nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
<p>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.</p> <p>Lebererkrankung</p> <p>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 der Fachinformation).</p> <p>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.</p> <p>Gewicht und metabolische Parameter</p> <p>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-Therapieerichtlinien verwiesen. Die Behandlung von Lipidstörungen sollte nach klinischem Ermessen erfolgen.</p> <p>Mitochondriale Dysfunktion nach Exposition in utero</p> <p>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.</p> <p>Immun-Reaktivierungs-Syndrom</p> <p>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.</p> <p>Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow) 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.</p> <p>Opportunistische Infektionen</p> <p>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.</p> <p>Osteonekrose</p> <p>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.</p> <p>Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln</p> <p>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 der Fachinformation).</p> <p>Stribild darf nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln angewendet werden, die Tenofoviridisoproxil (als Fumarat), Lamivudin oder Adefovirdipivoxil enthalten und zur Behandlung einer Hepatitis B Infektion eingesetzt werden, oder mit anderen Arzneimitteln, die Tenofoviralfenamid enthalten.</p> <p>Gleichzeitige Anwendung mit nephrotoxischen Arzneimitteln</p> <p>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 der Fachinformation). Ist die gleichzeitige Einnahme von Stribild und nephrotoxischen Wirkstoffen unvermeidbar, muss die Nierenfunktion wöchentlich kontrolliert werden.</p> <p>Bei Patienten mit Risikofaktoren für eine Nierenfunktionsstörung wurden unter der Behandlung mit Tenofoviridisoproxilfumarat Fälle von akutem Nierenversagen nach Beginn der Anwendung von hochdosierten oder mehreren nicht steroidalen antiinflammatorischen</p>			

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja/ nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
<p>Arzneimitteln (NSAID) berichtet. Falls Stribild gleichzeitig mit einem NSAID verabreicht wird, sollte die Nierenfunktion angemessen kontrolliert werden.</p> <p>Vorschriften zur Kontrazeption</p> <p>Patientinnen im gebärfähigen Alter sollten entweder ein hormonelles Kontrazeptivum mit mindestens 30 µg Ethinylestradiol und mit Norgestimat als Gestagen oder eine andere zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitte 4.5 und 4.6 der Fachinformation). Die gleichzeitige Anwendung von Stribild und oralen Kontrazeptiva, die andere Gestagene als Norgestimat enthalten, wurde nicht untersucht und sollte daher vermieden werden.</p> <p>Verabreichung mit bestimmten Hepatitis-C-Virostatika</p> <p>Bei der gleichzeitigen Verabreichung von Tenofoviridisoproxilfumarat mit Ledipasvir/Sofosbuvir bzw. Sofosbuvir/Velpatasvir erhöhten sich nachweislich die Plasmakonzentrationen von Tenofovir, vor allem bei einer gleichzeitigen HIV-Therapie, die Tenofoviridisoproxilfumarat und einen pharmakokinetischen Wirkungsverstärker (Ritonavir oder Cobicistat) enthielt. Im Umfeld von Ledipasvir/Sofosbuvir bzw. Sofosbuvir/Velpatasvir und einem pharmakokinetischen Wirkungsverstärker wurde die Unbedenklichkeit von Tenofoviridisoproxilfumarat nicht bestätigt. Die möglichen Risiken und Vorteile einer gleichzeitigen Verabreichung von Ledipasvir/Sofosbuvir bzw. Sofosbuvir/Velpatasvir und Stribild müssen abgewogen werden, vor allem bei Patienten mit erhöhtem Risiko für Nierenfunktionsstörungen. Patienten, die Stribild zusammen mit Ledipasvir/Sofosbuvir bzw. Sofosbuvir/Velpatasvir erhalten, müssen auf mit Tenofoviridisoproxilfumarat assoziierte unerwünschte Ereignisse überwacht werden.</p> <p>Sonstige Bestandteile</p> <p>Stribild enthält Lactose-Monohydrat. Aus diesem Grund sollten Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption dieses Arzneimittel nicht einnehmen.</p> <p>Auszug aus 5.1:</p> <p>Kinder und Jugendliche</p> <p>Studien mit Stribild</p> <p>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 log₁₀ Kopien/ml, die mittlere CD4+-Zellzahl bei 399 Zellen/mm³ (Bereich 133–734) und der mittlere CD4+-Prozentanteil bei 20,9 % (Bereich 4,5%–41,1%). Zwanzig Prozent hatten zu Studienbeginn eine HIV-1-RNA-Plasmakonzentration von >100.000 Kopien/ml.</p> <p>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 log₁₀ Kopien/ml, und die mittlere Zunahme an CD4+-Zellen betrug 229 Zellen/mm³. Bis Woche 48 wurde keine Resistenzentwicklung gegen Stribild entdeckt.</p> <p>Studien mit Emtricitabin</p> <p>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 (89% erreichten ≤400 Kopien/ml und 77% erreichten ≤50 Kopien/ml).</p> <p>Studien mit Tenofoviridisoproxilfumarat</p> <p>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 Tenofoviridisoproxilfumarat (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 Tenofoviridisoproxilfumarat gegenüber Placebo gezeigt.</p> <p>Bei Patienten, die mit Tenofoviridisoproxilfumarat 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 Tenofoviridisoproxilfumarat- 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 Tenofoviridisoproxilfumarat Gruppe geringer als in der Placebogruppe. In Woche 48 zeigten sechs Jugendliche in der Tenofoviridisoproxilfumarat Gruppe und ein Jugendlicher in der Placebogruppe eine signifikante BMD-Abnahme in der Lendenwirbelsäule (definiert als >4 % Abnahme). Bei den 28 Patienten, die über 96 Wochen mit Tenofoviridisoproxilfumarat behandelt wurden, nahmen die BMD Z-Scores für die Lendenwirbelsäule um –0,341 und für den Gesamtkörper um –0,458 ab.</p> <p>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 Stavudine oder Zidovudin gegen Tenofoviridisoproxilfumarat ausgetauscht (n = 48) oder das ursprüngliche Behandlungsregime beibehalten wurde (n = 49). In Woche 48 hatten 83% der Patienten in der Tenofoviridisoproxilfumarat 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 Tenofoviridisoproxilfumarat Behandlungsgruppe beeinflusst. Wenn fehlende Daten ausgeschlossen wurden, hatten 91% der Patienten in der Tenofoviridisoproxilfumarat Behandlungsgruppe und 94% der Patienten in der Stavudin- oder Zidovudin-Behandlungsgruppe in Woche 48 eine HIV-1-RNA Konzentration von <400 Kopien/ml.</p> <p>Bei Kindern und Jugendlichen wurden Abnahmen des BMD berichtet. Bei mit Tenofoviridisoproxilfumarat, 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)</p>			

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja/ nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
<p>betragen für die Tenofoviridisoproxilfumarat- 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 Tenofoviridisoproxilfumarat- und der Stavudin- oder Zidovudin-Behandlungsgruppe ähnlich. Der Gesamt-Knochenzuwachs war in der Tenofoviridisoproxilfumarat-Behandlungsgruppe geringer als in der Stavudin- oder Zidovudin-Behandlungsgruppe. Ein mit Tenofoviridisoproxilfumarat 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 Tenofoviridisoproxilfumarat 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.</p> <p>In der Studie GS-US-104-0352 brachen 4 von 89 Kindern und Jugendlichen die Behandlung mit Tenofoviridisoproxilfumarat aufgrund von Nebenwirkungen ab, die dem Bild einer proximalen Tubulopathie entsprachen (mediane Tenofoviridisoproxilfumarat Exposition 104 Wochen).</p> <p>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).</p>			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 2-3 wurden der aktuellen Fachinformation entnommen [1].

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
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).	24. Mai 2013

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
<p>Im Folgenden werden relevante Auszüge aus den Abschnitten 4.2, 4.4 und 5.1 der Fachinformation aufgeführt:</p> <p><u>Auszug aus 4.2:</u></p> <p>Dosierung und Art der Anwendung (gemäß Abschnitt 4.2 der Fachinformation)</p> <p>Die Therapie sollte nur durch einen Arzt eingeleitet werden, der in der Behandlung der HIV-Infektion erfahren ist.</p> <p>Dosierung</p> <p><i>Erwachsene und Jugendliche im Alter von mindestens 12 Jahren und mit mindestens 35 kg Körpergewicht</i></p> <p>Eine Tablette einmal täglich zum Essen.</p> <p>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.</p> <p>Wenn der Patient innerhalb von 1 Stunde nach der Einnahme von Stribild erbricht, sollte er eine weitere Tablette einnehmen.</p> <p><i>Ältere Patienten</i></p> <p>Es liegen keine Daten vor, die eine Dosierungsempfehlung für Patienten im Alter von über 65 Jahren erlauben (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 der Fachinformation). Bei älteren Patienten sollte Stribild mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).</p> <p><i>Erwachsene mit Nierenfunktionsstörung</i></p> <p>Bei Patienten mit einer CrCl unter 70 ml/min sollte keine Therapie mit Stribild eingeleitet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation). Bezüglich der Einleitung der Therapie mit Stribild bei Patienten mit einer CrCl unter 90 ml/min siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation..</p> <p>Stribild sollte abgesetzt werden, wenn unter der Behandlung mit Stribild die CrCl auf einen Wert unter 50 ml/min abfällt, da in diesem Fall eine Anpassung des Dosierungsintervalls von Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat erforderlich ist, die mit der Fixkombination nicht erreicht werden kann (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation). Bezüglich Patienten mit einer CrCl, die während der Behandlung mit Stribild unter 70 ml/min fällt, siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation.</p> <p><i>Leberfunktionsstörung</i></p> <p>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 der Fachinformation).</p> <p>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 der Fachinformation).</p> <p>Art der Anwendung</p> <p>Stribild sollte einmal täglich zum Essen eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Die Filmtablette darf nicht zerkaut oder zerteilt werden.</p> <p><u>Auszug aus 4.4:</u></p> <p>Obwohl es sich gezeigt hat, dass die erfolgreiche Virussuppression durch eine antiretrovirale Therapie das Risiko einer sexuellen Übertragung erheblich reduziert, kann ein Restrisiko nicht ausgeschlossen werden. Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung der Übertragung sollten gemäß nationaler Richtlinien getroffen werden.</p> <p>Auswirkungen auf Nieren und Knochen bei Erwachsenen</p> <p>Wirkung auf die Nieren</p> <p>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 Tenofoviridisoproxilfumarat berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).</p> <p>Es liegen zurzeit unzureichende Daten vor, um bestimmen zu können, ob die gleichzeitige Anwendung von Tenofoviridisoproxilfumarat und Cobicistat mit einem größeren Risiko renaler Nebenwirkungen assoziiert ist im Vergleich zu Behandlungsregimen, die Tenofoviridisoproxilfumarat ohne Cobicistat enthalten.</p> <p>Patienten, die bereits eine Behandlung mit Tenofoviridisoproxilfumarat aufgrund von Nierentoxizität abgesetzt haben, unabhängig von der Entwicklung der Nierenfunktion nach dem Absetzen, dürfen nicht mit Stribild behandelt werden (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).</p> <p>Überwachung der Nierenfunktion:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vor Beginn der Behandlung mit Stribild <p>Bei allen Patienten sollte die CrCl berechnet und die Glukose- und Proteinkonzentration im Urin bestimmt werden. Bei Patienten mit einer CrCl <70 ml/min sollte keine Therapie mit Stribild eingeleitet werden. Es wird empfohlen, dass bei Patienten mit einer CrCl <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.</p> • Während der Behandlung mit Stribild <p>Cobicistat hemmt die tubuläre Sekretion von Kreatinin und kann einen leichten Anstieg des Serumkreatinins und eine leichte Abnahme der CrCl bewirken (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Patienten, bei denen ein gesicherter Anstieg des</p> 	

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
<p>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.</p> <p>Nierenbehandlung</p> <p>Bei einem Serumphosphat Spiegel <0,48 mmol/l (1,5 mg/dl) oder einer auf <70 ml/min erniedrigten CrCl 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 der Fachinformation). Es wird empfohlen, dass Stribild bei Patienten mit einer CrCl, 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.</p> <p>Bei Patienten, bei denen die CrCl gesichert auf <50 ml/min fällt oder bei denen der Serumphosphat Spiegel 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 der Fachinformation).</p> <p>Wirkung auf die Knochen</p> <p>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/Tenofovirdisoproxilfumarat (FTC/TDF)) 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/TDF 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 Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxilfumarat- (EFV/FTC/TDF) Gruppe und 19 Patienten (5,4%) in der ATV/r+FTC/TDF-Gruppe auf.</p> <p>In einer kontrollierten klinischen Studie über 144 Wochen, die Tenofovirdisoproxilfumarat mit Stavudin in Kombination mit Lamivudin und Efavirenz bei nicht antiretroviral vorbehandelten Patienten verglich, wurde in beiden Behandlungsgruppen ein leichtes Absinken der Knochendichte der Hüfte und Wirbelsäule beobachtet. Das Absinken der Knochendichte der Wirbelsäule und die Veränderungen der Knochen-Biomarker gegenüber dem Ausgangswert waren nach 144 Wochen signifikant größer in der mit Tenofovirdisoproxilfumarat behandelten Patientengruppe. Das Absinken der Knochendichte der Hüfte war in dieser Gruppe bis zur Woche 96 signifikant größer. Es bestand allerdings kein erhöhtes Fraktur-Risiko oder kein Anzeichen auf klinisch relevante Knochenveränderungen über 144 Wochen.</p> <p>In anderen (prospektiven und Querschnitts-) Studien wurde das größte Absinken der BMD bei Patienten beobachtet, die Tenofovirdisoproxilfumarat im Rahmen einer Behandlung erhielten, die einen geboosterten Proteasehemmer beinhaltet. Bei Patienten mit Osteoporose und hohem Frakturrisiko sollten alternative Behandlungen in Erwägung gezogen werden.</p> <p>Knochenveränderungen (selten mitursächlich für Frakturen) können mit einer proximalen renalen Tubulopathie assoziiert sein (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Bei Verdacht auf Knochenveränderungen sollte eine entsprechende medizinische Beratung eingeholt werden.</p> <p>HIV-infizierte Patienten mit Hepatitis-B- oder -C-Koinfektion</p> <p>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.</p> <p>Für eine optimale Behandlung der HIV-Infektion bei Patienten mit Hepatitis B Koinfektion (HBV) sollten Ärzte die aktuellen Therapieleitlinien für die HIV-Therapie beachten.</p> <p>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 Tenofovirdisoproxil (als Fumarat), Lamivudin oder Adefovirdipivoxil enthalten und zur Behandlung einer Hepatitis B-Infektion eingesetzt werden.</p> <p>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.</p> <p>Lebererkrankung</p> <p>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 der Fachinformation).</p> <p>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.</p> <p>Gewicht und metabolische Parameter</p> <p>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</p>	

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
<p>eines Zusammenhangs mit einer bestimmten Behandlung gibt. Für die Überwachung der Blutlipid- und Blutglukosewerte wird auf die anerkannten HIV-Therapierichtlinien verwiesen. Die Behandlung von Lipidstörungen sollte nach klinischem Ermessen erfolgen.</p> <p>Mitochondriale Dysfunktion nach Exposition in utero</p> <p>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.</p> <p>Immun-Reaktivierungs-Syndrom</p> <p>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.</p> <p>Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow) 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.</p> <p>Opportunistische Infektionen</p> <p>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.</p> <p>Osteonekrose</p> <p>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.</p> <p>Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln</p> <p>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 der Fachinformation).</p> <p>Stribild darf nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln angewendet werden, die Tenofoviridisoproxil (als Fumarat), Lamivudin oder Adefovirdipivoxil enthalten und zur Behandlung einer Hepatitis B Infektion eingesetzt werden, oder mit anderen Arzneimitteln, die Tenofoviralfenamid enthalten.</p> <p>Gleichzeitige Anwendung mit nephrotoxischen Arzneimitteln</p> <p>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 der Fachinformation). Ist die gleichzeitige Einnahme von Stribild und nephrotoxischen Wirkstoffen unvermeidbar, muss die Nierenfunktion wöchentlich kontrolliert werden.</p> <p>Bei Patienten mit Risikofaktoren für eine Nierenfunktionsstörung wurden unter der Behandlung mit Tenofoviridisoproxilfumarat Fälle von akutem Nierenversagen nach Beginn der Anwendung von hochdosierten oder mehreren nicht steroidalen antiinflammatorischen Arzneimitteln (NSAID) berichtet. Falls Stribild gleichzeitig mit einem NSAID verabreicht wird, sollte die Nierenfunktion angemessen kontrolliert werden.</p> <p>Vorschriften zur Kontrazeption</p> <p>Patientinnen im gebärfähigen Alter sollten entweder ein hormonelles Kontrazeptivum mit mindestens 30 µg Ethinylestradiol und mit Norgestimat als Gestagen oder eine andere zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitte 4.5 und 4.6 der Fachinformation). Die gleichzeitige Anwendung von Stribild und oralen Kontrazeptiva, die andere Gestagene als Norgestimat enthalten, wurde nicht untersucht und sollte daher vermieden werden.</p> <p>Verabreichung mit bestimmten Hepatitis-C-Virostatika</p> <p>Bei der gleichzeitigen Verabreichung von Tenofoviridisoproxilfumarat mit Ledipasvir/Sofosbuvir bzw. Sofosbuvir/Velpatasvir erhöhten sich nachweislich die Plasmakonzentrationen von Tenofovir, vor allem bei einer gleichzeitigen HIV-Therapie, die Tenofoviridisoproxilfumarat und einen pharmakokinetischen Wirkungsverstärker (Ritonavir oder Cobicistat) enthielt. Im Umfeld von Ledipasvir/Sofosbuvir bzw. Sofosbuvir/Velpatasvir und einem pharmakokinetischen Wirkungsverstärker wurde die Unbedenklichkeit von Tenofoviridisoproxilfumarat nicht bestätigt. Die möglichen Risiken und Vorteile einer gleichzeitigen Verabreichung von Ledipasvir/Sofosbuvir bzw. Sofosbuvir/Velpatasvir und Stribild müssen abgewogen werden, vor allem bei Patienten mit erhöhtem Risiko für Nierenfunktionsstörungen. Patienten, die Stribild zusammen mit Ledipasvir/Sofosbuvir bzw. Sofosbuvir/Velpatasvir erhalten, müssen auf mit Tenofoviridisoproxilfumarat assoziierte unerwünschte Ereignisse überwacht werden.</p> <p>Ältere Patienten</p>	

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
<p>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.</p> <p>Sonstige Bestandteile</p> <p>Stribild enthält Lactose-Monohydrat. Aus diesem Grund sollten Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption dieses Arzneimittel nicht einnehmen.</p> <p>Auszug aus 5.1:</p> <p>Klinische Erfahrung</p> <p>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).</p> <p>Nicht vorbehandelte, HIV-1-infizierte erwachsene Patienten</p> <p>In Studie GS-US-236-0102 wurden HIV-1-infizierte, nicht antiretroviral vorbehandelte erwachsene Patienten einmal täglich mit Stribild oder einmal täglich mit der Fixkombination Efavirenz/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat (EFV/FTC/TDF) 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 Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat (FTC/TDF) behandelt. Bei beiden Studien wurde in der 48. Woche die virologische Ansprechrate in beiden Behandlungsgruppen ausgewertet. Das virologische Ansprechen war definiert als Erreichen einer Viruslast unterhalb der Nachweisgrenze (<50 HIV-1-RNA-Kopien/ml, „Snapshot-Analyse“).</p> <p>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 der Fachinformation aufgeführt.</p> <p>Stribild erfüllte bei der Senkung der HIV-1-RNA-Last auf <50 Kopien/ml die Kriterien der Nichtunterlegenheit gegenüber Efavirenz/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat und gegenüber Atazanavir/Ritonavir+Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat.</p> <p>In der Studie GS-US-236-0102 betrug der mittlere Anstieg der CD4-Zellzahl gegenüber dem Ausgangswert nach 48 Wochen 239 Zellen/mm³ bei den mit Stribild behandelten Patienten und 206 Zellen/mm³ bei den mit EFV/FTC/TDF behandelten Patienten. Nach 144 Wochen betrug der mittlere Anstieg der CD4-Zellzahl gegenüber dem Ausgangswert 321 Zellen/mm³ bei den mit Stribild behandelten Patienten und 300 Zellen/mm³ bei den mit EFV/FTC/TDF behandelten Patienten. In der Studie GS-US-236-0103 betrug der mittlere Anstieg der CD4-Zellzahl gegenüber dem Ausgangswert nach 48 Wochen 207 Zellen/mm³ bei den mit Stribild behandelten Patienten und 211 Zellen/mm³ bei den mit ATV/r+FTC/TDF behandelten Patienten. Nach 144 Wochen betrug der mittlere Anstieg der CD4-Zellzahl gegenüber dem Ausgangswert 280 Zellen/mm³ bei den mit Stribild behandelten Patienten und 293 Zellen/mm³ bei den mit ATV/r+FTC/TDF behandelten Patienten.</p> <p>Virologisch supprimierte, HIV-1-infizierte Patienten</p> <p>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/TDF 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/mm³ bei den mit Stribild behandelten Patienten und 32 Zellen/mm³ bei den mit PI+RTV+FTC/TDF 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/mm³ bei den mit Stribild behandelten Patienten und 58 Zellen/mm³ bei den mit NNRTI+FTC/TDF behandelten Patienten.</p> <p>In der Studie GS-US-236-0123 durften die Patienten zuvor ausschließlich RAL in Kombination mit FTC/TDF 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/mm³.</p>	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Administrative Angaben und Angaben zum Zulassungsstatus beruhen auf den Daten der internen Datenbanken des pharmazeutischen Unternehmers.

Angaben zu Wirkmechanismus und ATC-Code von Stribild[®] und seiner einzelnen Wirkstoffe und der anderen bereits in Deutschland zugelassenen und empfohlenen Wirkstoffe wurden anhand der Fachinformationen der jeweiligen Arzneimittel sowie Sekundärliteratur (siehe Referenzliste) gemacht.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

- [1] Gilead Sciences International Ltd. Produktinformation Stribild. Stand der Information: Oktober 2017.
- [2] Gilead Sciences International Limited. Fachinformation Viread 33 mg/g Granulat (Tenofoviridisoproxil). Stand der Information: April 2017.
- [3] Gilead Sciences International Limited. Fachinformation Viread 245 mg Filmtabletten (Tenofoviridisoproxil). Stand der Information: April 2017.
- [4] Gilead Sciences International Limited. Fachinformation Viread 123 mg Filmtabletten (Tenofoviridisoproxil). Stand der Information: April 2017.
- [5] Gilead Sciences International Limited. Fachinformation Viread 204 mg Filmtabletten (Tenofoviridisoproxil). Stand der Information: April 2017.
- [6] Gilead Sciences International Limited. Fachinformation Viread 163 mg Filmtabletten (Tenofoviridisoproxil). Stand der Information: April 2017.
- [7] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Truvada 200 mg/245 mg Filmtabletten (Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil). Stand der Information: April 2017.
- [8] Bristol-Myers Squibb and Gilead Sciences Limited. Fachinformation Atripla 600 mg/200 mg/245 mg Filmtabletten (Efavirenz/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil). Stand der Information: April 2017.
- [9] Gilead Sciences Intl Limited. Fachinformation Eviplera 200 mg/25 mg/245 mg Filmtabletten (Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil). Stand der Information: April 2017.
- [10] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Emtriva 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen (Emtricitabin). Stand der Information: November 2016.
- [11] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Emtriva 200 mg Hartkapseln (Emtricitabin). Stand der Information: November 2016.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- [12] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg Filmtabletten (Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid). Stand der Information: Juli 2017.
- [13] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Descovy 200 mg/10 mg und 200 mg/25 mg Filmtabletten (Emtricitabin/Tenofoviralfenamid). Stand der Information: Juli 2017.
- [14] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Odefsey 200 mg/25 mg/25 mg Filmtabletten (Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralfenamid). Stand der Information: Juli 2017.
- [15] Gilead Sciences International Limited. Fachinformation Tybost 150 mg Filmtabletten (Cobicistat). Stand der Information: Januar 2017.
- [16] Gilead Sciences International Limited. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Vitekta 85 mg Filmtabletten (Elvitegravir). Stand der Information: März 2016.
- [17] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Ziagen 20 mg/ml Lösung zum Einnehmen (Abacavir). Stand der Information: Juli 2016.
- [18] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Ziagen 300 mg Filmtabletten (Abacavir). Stand der Information: Juli 2016.
- [19] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Epivir 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen (Lamivudin). Stand der Information: Juli 2016.
- [20] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Epivir 150 mg/300 mg Filmtabletten (Lamivudin). Stand der Information: Juli 2016.
- [21] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Retrovir 100 mg Hartkapseln (Zidovudin). Stand der Information: Juli 2016.
- [22] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Retrovir 100 mg/10 ml Lösung zum Einnehmen (Zidovudin). Stand der Information: Juli 2016.
- [23] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Retrovir 250 mg Hartkapseln (Zidovudin). Stand der Information: Juli 2016.
- [24] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Retrovir 300 mg Filmtabletten (Zidovudin). Stand der Information: September 2012.
- [25] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Kivexa 600 mg/300 mg Filmtabletten (Abacavir/Lamivudin). Stand der Information: Juli 2016.
- [26] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Combivir 150 mg/300 mg Filmtabletten (Lamivudin/Zidovudin). Stand der Information: Juli 2016.
- [27] Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation Sustiva 50 mg/100 mg/200 mg Hartkapseln (Efavirenz). Stand der Information: Januar 2016.
- [28] Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation Sustiva 600 mg Filmtabletten (Efavirenz). Stand der Information: Januar 2016.
- [29] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Intelence 25 mg Tabletten (Etravirin). Stand der Information: Januar 2016.
- [30] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Intelence 100 mg Tabletten (Etravirin). Stand der Information: Januar 2016.
- [31] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Intelence 200 mg Tabletten (Etravirin). Stand der Information: Januar 2016.
- [32] Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Viramune 50 mg Retardtabletten (Nevirapin). Stand der Information: Januar 2016.
- [33] Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Viramune 50 mg/5 ml Suspension zum Einnehmen (Nevirapin). Stand der Information: Januar 2016.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- [34] Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Viramune 100 mg Retardtabletten (Nevirapin). Stand der Information: Januar 2016.
- [35] Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Viramune 200 mg Tabletten (Nevirapin). Stand der Information: Januar 2016.
- [36] Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Viramune 400 mg Retardtabletten (Nevirapin). Stand der Information: Januar 2016.
- [37] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Edurant 25 mg Filmtabletten (Raltegravir). Stand der Information: Juli 2016.
- [38] Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation Reyataz 100 mg/ 150 mg/ 200 mg/ 300 mg Hartkapseln (Atazanavir). Stand der Information: Dezember 2016.
- [39] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Prezista 75 mg Filmtabletten (Darunavir). Stand der Information: Januar 2016.
- [40] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Prezista 100 mg/ml Suspension zum Einnehmen (Darunavir). Stand der Information: Januar 2016.
- [41] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Prezista 150 mg Filmtabletten (Darunavir). Stand der Information: Januar 2016.
- [42] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Prezista 400 mg Filmtabletten (Darunavir). Stand der Information: Januar 2016.
- [43] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Prezista 600 mg Filmtabletten (Darunavir). Stand der Information: Januar 2016.
- [44] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Prezista 800 mg Filmtabletten (Darunavir). Stand der Information: Januar 2016.
- [45] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Telzir 50 mg/ml Suspension zum Einnehmen (Fosamprenavir). Stand der Information: April 2016.
- [46] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Telzir 700 mg Filmtabletten (Fosamprenavir). Stand der Information: April 2016.
- [47] AbbVie Ltd. Fachinformation Kaletra 100 mg/25 mg Filmtabletten (Lopinavir/Ritonavir). Stand der Information: Mai 2017.
- [48] AbbVie Ltd. Fachinformation Kaletra 200 mg/50 mg Filmtabletten (Lopinavir/Ritonavir). Stand der Information: Mai 2017.
- [49] AbbVie Ltd. Fachinformation Kaletra (80 mg + 20 mg)/ml Lösung zum Einnehmen (Lopinavir/Ritonavir). Stand der Information: Mai 2017.
- [50] AbbVie Ltd. Fachinformation Norvir 80 mg/ml Lösung zum Einnehmen (Ritonavir). Stand der Information: Juni 2017.
- [51] AbbVie Ltd. Fachinformation Norvir 100 mg Filmtabletten (Ritonavir). Stand der Information: Juni 2017.
- [52] AbbVie Ltd. Fachinformation Norvir 100 mg Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (Ritonavir). Stand der Information: Juni 2017.
- [53] Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Aptivus 250 mg Weichkapseln (Tipranavir). Stand der Information: Februar 2016.
- [54] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Tivicay 10 mg/25 mg/50 mg Filmtabletten (Dolutegravir). Stand der Information: Juli 2017.
- [55] Merck Sharp & Dohme Limited. Fachinformation Isentress 400 mg Filmtabletten (Raltegravir). Stand der Information: Juli 2017.
- [56] Merck Sharp & Dohme Limited. Fachinformation Isentress 600 mg Filmtabletten (Raltegravir). Stand der Information: Juli 2017.
- [57] ViiV Healthcare UK Ltd. Fachinformation Celsentri 25 mg/75 mg/150 mg/300 mg Filmtabletten (Maraviroc). Stand der Information: Juli 2017.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- [58] Roche Registration Limited. Fachinformation Fuzeon 90 mg/ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung (Enfuvirtid). Stand der Information: Dezember 2015.
- [59] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg Filmtabletten (Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin). Stand der Information: Januar 2017.
- [60] Ren J, Stammers DK. Structural basis for drug resistance mechanisms for non-nucleoside inhibitors of HIV reverse transcriptase. *Virus Res.* 2008 Jun;134(1-2):157-70.
- [61] Quashie PK, Sloan RD, Wainberg MA. Novel therapeutic strategies targeting HIV integrase. *BMC medicine.* 2012;10:34.
- [62] Stock I. Stellenwert der Integrase-Inhibitoren bei der Therapie der HIV-1-Infektion. *Arzneimitteltherapie.* 2012;30:187-96.