

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Descovy 200 mg/10 mg Filmtabletten
Descovy 200 mg/25 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Descovy 200 mg/10 mg Filmtabletten

Jede Tablette enthält 200 mg Emtricitabin und Tenofoviralfenamidfumarat, entsprechend 10 mg Tenofoviralfenamid.

Descovy 200 mg/25 mg Filmtabletten

Jede Tablette enthält 200 mg Emtricitabin und Tenofoviralfenamidfumarat, entsprechend 25 mg Tenofoviralfenamid.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Descovy 200 mg/10 mg Filmtabletten

Graue, rechteckige Filmtablette mit den Abmessungen 12,5 mm × 6,4 mm. Auf der einen Seite ist „GSI“ aufgeprägt und auf der anderen Seite der Tablette die Zahl „210“.

Descovy 200 mg/25 mg Filmtabletten

Blaue, rechteckige Filmtablette mit den Abmessungen 12,5 mm × 6,4 mm. Auf der einen Seite ist „GSI“ aufgeprägt und auf der anderen Seite der Tablette die Zahl „225“.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Descovy wird in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) angewendet, die mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) infiziert sind (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

Descovy sollte wie in Tabelle 1 gezeigt eingenommen werden.

Versäumte Dosen

Wenn der Patient die Einnahme von Descovy um bis zu 18 Stunden gegenüber der gewohnten Einnahmezeit versäumt, sollte er die Einnahme so bald wie möglich nachholen und das gewohnte Einnahmeschema fortsetzen. Wenn ein Patient die Einnahme von Descovy um mehr als 18 Stunden versäumt, sollte er die versäumte Dosis nicht nachholen und einfach das gewohnte Einnahmeschema fortsetzen.

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

Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung von Descovy bei älteren Patienten ist nicht erforderlich (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Eine Dosisanpassung von Descovy bei Erwachsenen oder Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit einer geschätzten Kreatinin-Clearance (CrCl) von ≥ 30 ml/min ist

Tabelle 1: Descovy-Dosis in Abhängigkeit vom dritten Wirkstoff des HIV-Therapieregimes

Descovy-Dosis	Dritter Wirkstoff des HIV-Therapieregimes (siehe Abschnitt 4.5)
Descovy 200/10 mg einmal täglich	Atazanavir mit Ritonavir oder Cobicistat Darunavir mit Ritonavir oder Cobicistat ¹ Lopinavir mit Ritonavir
Descovy 200/25 mg einmal täglich	Dolutegravir, Efavirenz, Maraviroc, Nevirapin, Rilpivirin, Raltegravir

¹ Descovy 200/10 mg wurde in Kombination mit Darunavir 800 mg und Cobicistat 150 mg als Fixkombinationstablette bei nicht vorbehandelten Patienten untersucht, siehe Abschnitt 5.1.

nicht erforderlich. Descovy sollte bei Patienten, bei denen die geschätzte CrCl während der Behandlung unter 30 ml/min fällt, abgesetzt werden (siehe Abschnitt 5.2).

Eine Dosisanpassung von Descovy bei Erwachsenen mit terminaler Niereninsuffizienz (geschätzte CrCl < 15 ml/min) bei chronischer Hämodialyse ist nicht erforderlich; allerdings sollte Descovy bei diesen Patienten im Allgemeinen vermieden werden. Die Anwendung kann aber erwogen werden, wenn der mögliche Nutzen die möglichen Risiken überwiegen sollte (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). An Tagen, an denen eine Hämodialyse durchgeführt wird, sollte Descovy nach Beendigung der Hämodialyse-Behandlung angewendet werden.

Die Anwendung von Descovy sollte bei Patienten mit einer geschätzten CrCl ≥ 15 ml/min und < 30 ml/min oder bei Patienten mit einer geschätzten CrCl < 15 ml/min, die keine chronische Hämodialyse erhalten, vermieden werden, da die Sicherheit von Descovy in diesen Populationen nicht erwiesen ist.

Es stehen keine Daten zur Verfügung, die Dosierungsempfehlungen für Kinder unter 18 Jahren mit terminaler Niereninsuffizienz erlauben.

Leberfunktionsstörung

Eine Dosisanpassung von Descovy bei Patienten mit Leberfunktionsstörung ist nicht erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Descovy bei Kindern unter 12 Jahren oder mit einem Körpergewicht < 35 kg ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Descovy sollte einmal täglich unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2). Es wird empfohlen, die Filmtablette aufgrund des bitteren Geschmacks nicht zu zerkauen oder zu zerkleinern.

Für Patienten, die die Tablette nicht als Ganzes schlucken können, ist es möglich, die Tablette in zwei Hälften zu teilen und die beiden Hälften nacheinander einzunehmen; dabei ist sicherzustellen, dass die vollständige Dosis unverzüglich eingenommen wird.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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 Leitlinien getroffen werden.

Patienten mit HIV-Infektion und Hepatitis-B- oder -C-Koinfektion

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

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Descovy bei Patienten mit HIV-1-Infektion und einer Koinfektion mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) ist nicht erwiesen.

Tenofoviralfenamid ist gegen das Hepatitis-B-Virus (HBV) aktiv. Das Absetzen der Therapie mit Descovy 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 Descovy absetzen, sollten mindestens mehrere Monate nach Beendigung der Behandlung engmaschig klinisch und durch Labortests überwacht werden.

Lebererkrankung

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Descovy bei Patienten mit zugrunde liegenden signifikanten Leberfunktionsstörungen ist nicht erwiesen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

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

Gewicht und metabolische Parameter

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

Mitochondriale Dysfunktion nach Exposition *in utero*

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

Immun-Reaktivierungs-Syndrom

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

Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow und Autoimmunhepatitis) vor, die im Rahmen einer Immun-Reaktivierung auftreten; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können mehrere Monate nach Einleitung der Behandlung auftreten.

Patienten mit mutiertem HIV-1

Descovy darf bei Patienten, die bereits antiretrovirale Arzneimittel erhalten haben und bei denen das HIV-1 die K65R-Mutation aufweist, nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 5.1).

Dreifache Nukleosidtherapie

Es wurde über eine hohe Rate an virologischem Versagen und über die frühzeitige Entwicklung von Resistenzen berichtet, wenn Tenofoviridisoproxil mit Lamivudin und Abacavir oder mit Lamivudin und Didanosin in einem einmal täglichen Behandlungsregime kombiniert wurde. Daher können die gleichen Probleme auftreten, wenn Descovy mit einem dritten Nukleosid-Analog angewendet wird.

Opportunistische Infektionen

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

Osteonekrose

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

Nephrotoxizität

Das potentielle Risiko einer Nephrotoxizität aufgrund einer chronischen Exposition gegenüber niedrigen Tenofovir-Spiegeln bei Einnahme von Tenofoviralaferamid kann nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 5.3).

Es wird empfohlen, bei allen Patienten vor oder bei Therapiebeginn mit Descovy die Nierenfunktion zu bestimmen und auch während der Therapie bei allen Patienten zu überwachen, sofern klinisch angemessen. Bei Patienten, die eine klinisch signifikante Abnahme der Nierenfunktion entwickeln oder bei denen Hinweise auf eine proximale renale Tubulopathie vorliegen, sollte ein Absetzen von Descovy in Erwägung gezogen werden.

Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz bei chronischer Hämodialyse

Descovy sollte bei Erwachsenen mit terminaler Niereninsuffizienz (geschätzte CrCl < 15 ml/min) bei chronischer Hämodialyse im Allgemeinen vermieden werden. Die Anwendung kann aber erwogen werden, wenn der mögliche Nutzen die möglichen Risiken überwiegt (siehe Abschnitt 4.2). In einer Studie mit Emtricitabin + Tenofoviralaferamid in Kombination mit Elvitegravir + Cobicistat als Fixkombinationstablette (E/C/F/TAF) bei HIV-1-infizierten Erwachsenen mit terminaler Niereninsuffizienz

(geschätzte CrCl < 15 ml/min) bei chronischer Hämodialyse wurde die Wirksamkeit über einen Zeitraum von 48 Wochen aufrechterhalten, aber die Emtricitabin-Exposition war signifikant höher als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Obwohl keine neuen Sicherheitsbedenken identifiziert wurden, bleiben die Auswirkungen einer erhöhten Emtricitabin-Exposition unklar (siehe Abschnitte 4.8 und 5.2).

Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln

Die gleichzeitige Anwendung von Descovy mit bestimmten Antikonvulsiva (z. B. Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenobarbital und Phenytoin), antimykobakteriellen Arzneimitteln (z. B. Rifampicin, Rifabutin, Rifapentin), Johanniskraut und anderen HIV-Proteaseinhibitoren (PI) als Atazanavir, Lopinavir und Darunavir wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Descovy darf nicht gleichzeitig mit Arzneimitteln angewendet werden, die Tenofoviralaferamid, Tenofoviridisoproxil, Emtricitabin, Lamivudin oder Adefovirdipivoxil enthalten.

Sonstige Bestandteile

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Descovy darf nicht gleichzeitig mit Arzneimitteln angewendet werden, die Tenofoviralaferamid, Tenofoviridisoproxil, Emtricitabin, Lamivudin oder Adefovirdipivoxil enthalten.

Emtricitabin

In-vitro- und klinische pharmakokinetische Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen haben ergeben, dass das Potential für CYP-vermittelte Wechselwirkungen zwischen Emtricitabin und anderen Arzneimitteln gering ist. Die gleichzeitige Anwendung von Emtricitabin und Arzneimitteln, die mittels aktiver tubulärer Sekretion ausgeschieden werden, kann zu erhöhten Konzentrationen von Emtricitabin und/oder dem gleichzeitig angewendeten Arzneimittel führen. Arzneimittel, die die Nierenfunktion beeinträchtigen, können die Emtricitabin-Konzentration erhöhen.

Tenofoviralaferamid

Tenofoviralaferamid wird von P-Glykoprotein (P-gp) und dem Brustkrebs-Resistenz-Protein (BCRP; *breast cancer resistance protein*) transportiert. Arzneimittel, die einen starken Einfluss auf die P-gp- und die BCRP-Aktivität ausüben, können auch die Resorption von Tenofoviralaferamid beeinflussen. Es ist zu erwarten, dass Arzneimittel, die die P-gp-Aktivität induzieren (z. B. Rifampicin, Rifabutin, Carbamazepin, Phenobarbital), die Resorption von Tenofoviralaferamid vermindern und so die Plasmakonzentration von Tenofoviralaferamid senken, was zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung von Descovy und zur Resistenzent-

wicklung führen kann. Bei der gleichzeitigen Anwendung von Descovy mit anderen Arzneimitteln, die die P-gp- und die BCRP-Aktivität hemmen (z. B. Cobicistat, Ritonavir, Ciclosporin), ist zu erwarten, dass Resorption und Plasmakonzentration von Tenofoviralfenamid erhöht sind. Basierend auf den Daten einer *In-vitro*-Studie ist nicht zu erwarten, dass die gleichzeitige Anwendung von Tenofoviralfenamid und Xanthinoxidasehemmern (z. B. Febuxostat) die systemische Exposition gegenüber Tenofovir *in vivo* erhöht.

Tenofoviralfenamid ist *in vitro* kein Inhibitor von CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 oder CYP2D6. Es ist *in vivo* kein Inhibitor oder Induktor von CYP3A. Tenofoviralfenamid ist *in vitro* ein Substrat von OATP1B1 und OATP1B3. Die Verteilung von Tenofoviralfenamid im Körper kann durch die Aktivität von OATP1B1 und OATP1B3 beeinflusst werden.

Weitere Wechselwirkungen

Tenofoviralfenamid ist *in vitro* kein Inhibitor der humanen Uridindiphosphat-Glucuro-

sytransferase (UGT) 1A1. Es ist nicht bekannt, ob Tenofoviralfenamid andere UGT-Enzyme hemmt. Emtricitabin hatte *in vitro* keine hemmende Wirkung auf die Glucuronidierungsreaktion eines nicht spezifischen UGT-Substrats.

Wechselwirkungen zwischen den Wirkstoffen von Descovy und möglicherweise gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln sind in Tabelle 2 aufgeführt, wobei „↑“ einen Anstieg bedeutet, „↓“ eine Abnahme und „↔“ keine Veränderung. Die beschriebenen Wechselwirkungen basieren auf Studien, die mit Descovy oder den Wirkstoffen von Descovy als Einzelwirkstoffe und/oder in Kombination durchgeführt wurden, oder es handelt sich um potentielle Arzneimittelwechselwirkungen, die unter Descovy auftreten könnten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine adäquaten und gut kontrollierten Studien zur Anwendung von

Descovy oder seinen Einzelwirkstoffen bei Schwangeren vor. Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) mit der Anwendung von Tenofoviralfenamid bei Schwangeren vor. Weitreichende Erfahrungen an schwangeren Frauen (mehr als 1.000 Schwangerschaftsausgänge mit Exposition) deuten jedoch nicht auf ein Fehlbildungsrisiko oder eine fetale/neonatale Toxizität in Verbindung mit Emtricitabin hin.

Tierexperimentelle Studien mit Emtricitabin ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf Fertilitätsparameter, Schwangerschaft, fetale Entwicklung, Entbindung oder postnatale Entwicklung. Tierexperimentelle Studien mit Tenofoviralfenamid ergaben keine Hinweise auf gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf Fertilitätsparameter, Schwangerschaft oder fetale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3).

Tabelle 2: Wechselwirkungen zwischen den einzelnen Wirkstoffen von Descovy und anderen Arzneimitteln

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten ¹	Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentration. Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min} ²	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Descovy
ANTIINFEKTIVA		
Antimykotika		
Ketoconazol Itraconazol	Wechselwirkungen wurden mit keinem der beiden Wirkstoffe von Descovy untersucht. Es ist zu erwarten, dass die gleichzeitige Anwendung von Ketoconazol oder Itraconazol, die starke P-gp-Inhibitoren sind, die Plasmakonzentrationen von Tenofoviralfenamid erhöht.	Die empfohlene Dosis von Descovy beträgt 200/10 mg einmal täglich.
Fluconazol Isavuconazol	Wechselwirkungen wurden mit keinem der beiden Wirkstoffe von Descovy untersucht. Die gleichzeitige Anwendung von Fluconazol oder Isavuconazol kann die Plasmakonzentrationen von Tenofoviralfenamid erhöhen.	Die Dosis von Descovy richtet sich nach dem begleitenden antiretroviralen Arzneimittel (siehe Abschnitt 4.2).
Antimykobakterielle Arzneimittel		
Rifabutin Rifampicin Rifapentin	Wechselwirkungen wurden mit keinem der beiden Wirkstoffe von Descovy untersucht. Die gleichzeitige Anwendung von Rifampicin, Rifabutin und Rifapentin, die alle P-gp induzieren, kann die Plasmakonzentrationen von Tenofoviralfenamid senken, was zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung und zur Resistenzentwicklung führen kann.	Die gleichzeitige Anwendung von Descovy und Rifabutin, Rifampicin oder Rifapentin wird nicht empfohlen
Arzneimittel gegen das Hepatitis-C-Virus		
Ledipasvir (90 mg einmal täglich)/Sofosbuvir (400 mg einmal täglich), Emtricitabin (200 mg einmal täglich)/ Tenofoviralfenamid (10 mg einmal täglich) ³	Ledipasvir: AUC: ↑ 79 % C _{max} : ↑ 65 % C _{min} : ↑ 93 % Sofosbuvir: AUC: ↑ 47 % C _{max} : ↑ 29 % Sofosbuvir-Metabolit GS-331007: AUC: ↑ 48 % C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 66 % Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofoviralfenamid: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Eine Dosisanpassung von Ledipasvir oder Sofosbuvir ist nicht erforderlich. Die Dosis von Descovy richtet sich nach dem begleitenden antiretroviralen Arzneimittel (siehe Abschnitt 4.2).

Fortsetzung Tabelle 2

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten ¹	Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentration. Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min} ²	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Descovy
ANTIINFEKTIVA		
Arzneimittel gegen das Hepatitis-C-Virus		
Ledipasvir (90 mg einmal täglich)/Sofosbuvir (400 mg einmal täglich), Emtricitabin (200 mg einmal täglich)/Tenofoviralfenamid (25 mg einmal täglich) ⁴	Ledipasvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Sofosbuvir-Metabolit GS-331007: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofoviralfenamid: AUC: ↑ 32 % C _{max} : ↔	Eine Dosisanpassung von Ledipasvir oder Sofosbuvir ist nicht erforderlich. Die Dosis von Descovy richtet sich nach dem begleitenden antiretroviralen Arzneimittel (siehe Abschnitt 4.2).
Sofosbuvir (400 mg einmal täglich)/Velpatasvir (100 mg einmal täglich), Emtricitabin (200 mg einmal täglich)/Tenofoviralfenamid (10 mg einmal täglich) ³	Sofosbuvir: AUC: ↑ 37 % C _{max} : ↔ Sofosbuvir-Metabolit GS-331007: AUC: ↑ 48 % C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 58 % Velpatasvir: AUC: ↑ 50 % C _{max} : ↑ 30 % C _{min} : ↑ 60 % Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofoviralfenamid: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 20 %	Eine Dosisanpassung von Sofosbuvir, Velpatasvir oder Voxilaprevir ist nicht erforderlich. Die Dosis von Descovy richtet sich nach dem begleitenden antiretroviralen Arzneimittel (siehe Abschnitt 4.2).
Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg + 100 mg einmal täglich) ⁷ /Emtricitabin (200 mg einmal täglich)/Tenofoviralfenamid (10 mg einmal täglich) ³	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 27 % Sofosbuvir-Metabolit GS-331007: AUC: ↑ 43 % C _{max} : ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C _{min} : ↑ 46 % C _{max} : ↔ Voxilaprevir: AUC: ↑ 171 % C _{min} : ↑ 350 % C _{max} : ↑ 92 % Emtricitabin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Tenofoviralfenamid: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 21 %	

Fortsetzung auf Seite 5

Fortsetzung Tabelle 2

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten ¹	Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentration. Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min} ²	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Descovy
ANTIINFEKTIVA		
Arzneimittel gegen das Hepatitis-C-Virus		
Sofosbuvir/Velpatasvir/ Voxilaprevir (400 mg/ 100 mg/100 mg + 100 mg einmal täglich) ⁷ /Emtricitabin (200 mg einmal täglich)/ Tenofoviralfenamid (25 mg einmal täglich) ⁴	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Sofosbuvir-Metabolit GS-331007: AUC: ↔ C _{min} : ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Voxilaprevir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Tenofoviralfenamid: AUC: ↑ 52 % C _{max} : ↑ 32 %	Eine Dosisanpassung von Sofosbuvir, Velpatasvir oder Voxilaprevir ist nicht erforderlich. Die Dosis von Descovy richtet sich nach dem begleitenden antiretroviralen Arzneimittel (siehe Abschnitt 4.2).
ANTIRETROVIRALE ARZNEIMITTEL		
HIV-Proteaseinhibitoren		
Atazanavir/Cobicistat (300/150 mg einmal täglich), Tenofoviralfenamid (10 mg)	Tenofoviralfenamid: AUC: ↑ 75 % C _{max} : ↑ 80 % Atazanavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Die empfohlene Dosis von Descovy beträgt 200/10 mg einmal täglich.
Atazanavir/Ritonavir (300/100 mg einmal täglich), Tenofoviralfenamid (10 mg)	Tenofoviralfenamid: AUC: ↑ 91 % C _{max} : ↑ 77 % Atazanavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Die empfohlene Dosis von Descovy beträgt 200/10 mg einmal täglich.
Darunavir/Cobicistat (800/150 mg einmal täglich), Tenofoviralfenamid (25 mg einmal täglich) ⁵	Tenofoviralfenamid: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 224 % C _{max} : ↑ 216 % C _{min} : ↑ 221 % Darunavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Die empfohlene Dosis von Descovy beträgt 200/10 mg einmal täglich.
Darunavir/Ritonavir (800/100 mg einmal täglich), Tenofoviralfenamid (10 mg einmal täglich)	Tenofoviralfenamid: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 105 % C _{max} : ↑ 142 % Darunavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Die empfohlene Dosis von Descovy beträgt 200/10 mg einmal täglich.

Fortsetzung auf Seite 6

Fortsetzung Tabelle 2

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten ¹	Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentration. Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min} ²	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Descovy
ANTIRETROVIRALE ARZNEIMITTEL		
HIV-Proteaseinhibitoren		
Lopinavir/Ritonavir (800/200 mg einmal täglich), Tenofoviralfenamid (10 mg einmal täglich)	Tenofoviralfenamid: AUC: ↑ 47 % C _{max} : ↑ 119 % Lopinavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Die empfohlene Dosis von Descovy beträgt 200/10 mg einmal täglich.
Tipranavir/Ritonavir	Wechselwirkungen wurden mit keinem der beiden Wirkstoffe von Descovy untersucht. Tipranavir/Ritonavir führt zu einer P-gp-Induktion. Es ist zu erwarten, dass die Tenofoviralfenamid-Exposition abnimmt, wenn Tipranavir/Ritonavir in Kombination mit Descovy angewendet wird.	Die gleichzeitige Anwendung mit Descovy wird nicht empfohlen.
Andere Proteaseinhibitoren	Die Wirkungen sind nicht bekannt.	Daten für eine Dosierungsempfehlung für die gleichzeitige Anwendung mit anderen Proteaseinhibitoren liegen nicht vor.
Andere antiretrovirale Arzneimittel gegen HIV		
Dolutegravir (50 mg einmal täglich), Tenofoviralfenamid (10 mg einmal täglich) ³	Tenofoviralfenamid: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Dolutegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Die empfohlene Dosis von Descovy beträgt 200/25 mg einmal täglich.
Rilpivirin (25 mg einmal täglich), Tenofoviralfenamid (25 mg einmal täglich)	Tenofoviralfenamid: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Rilpivirin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Die empfohlene Dosis von Descovy beträgt 200/25 mg einmal täglich.
Efavirenz (600 mg einmal täglich), Tenofoviralfenamid (40 mg einmal täglich) ⁴	Tenofoviralfenamid: AUC: ↓ 14 % C _{max} : ↓ 22 %	Die empfohlene Dosis von Descovy beträgt 200/25 mg einmal täglich.
Maraviroc Nevirapin Raltegravir	Wechselwirkungen wurden mit keinem der beiden Wirkstoffe von Descovy untersucht. Es ist nicht zu erwarten, dass Maraviroc, Nevirapin oder Raltegravir die Tenofoviralfenamid-Exposition beeinflussen oder die für Maraviroc, Nevirapin oder Raltegravir relevanten Abbau- und Exkretionswege beeinflusst werden.	Die empfohlene Dosis von Descovy beträgt 200/25 mg einmal täglich.
ANTIKONVULSIVA		
Oxcarbazepin Phenobarbital Phenytoin	Wechselwirkungen wurden mit keinem der beiden Wirkstoffe von Descovy untersucht. Die gleichzeitige Anwendung von Oxcarbazepin, Phenobarbital oder Phenytoin, die alle P-gp induzieren, kann die Plasmakonzentrationen von Tenofoviralfenamid senken, was zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung und zur Resistenzentwicklung führen kann.	Die gleichzeitige Anwendung von Descovy und Oxcarbazepin, Phenobarbital oder Phenytoin wird nicht empfohlen.
Carbamazepin (titriert von 100 mg bis 300 mg zweimal täglich), Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid (200 mg/25 mg einmal täglich) ^{5,6}	Tenofoviralfenamid: AUC: ↓ 55 % C _{max} : ↓ 57 % Die gleichzeitige Anwendung von Carbamazepin, das P-gp induziert, senkt die Plasmakonzentrationen von Tenofoviralfenamid, was zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung und zur Resistenzentwicklung führen kann.	Die gleichzeitige Anwendung von Descovy und Carbamazepin wird nicht empfohlen.

Fortsetzung auf Seite 7

Fortsetzung Tabelle 2

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten ¹	Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentration. Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min} ²	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Descovy
ANTIDEPRESSIVA		
Sertralin (50 mg einmal täglich), Tenofoviralfenamid (10 mg einmal täglich) ³	Tenofoviralfenamid: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Sertralin: AUC: ↑ 9 % C _{max} : ↑ 14 %	Eine Dosisanpassung von Sertralin ist nicht erforderlich. Die Dosis von Descovy richtet sich nach dem begleitenden antiretroviralen Arzneimittel (siehe Abschnitt 4.2).
PFLANZLICHE ARZNEIMITTEL		
Johanniskraut (<i>Hypericum perforatum</i>)	Wechselwirkungen wurden mit keinem der beiden Wirkstoffe von Descovy untersucht. Die gleichzeitige Anwendung von Johanniskraut, das P-gp induziert, kann die Plasmakonzentrationen von Tenofoviralfenamid senken, was zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung und zur Resistenzentwicklung führen kann.	Die gleichzeitige Anwendung von Descovy und Johanniskraut wird nicht empfohlen.
IMMUNSUPPRESSIVA		
Ciclosporin	Wechselwirkungen wurden mit keinem der beiden Wirkstoffe von Descovy untersucht. Es ist zu erwarten, dass die gleichzeitige Anwendung von Ciclosporin, einem starken P-gp-Inhibitor, die Plasmakonzentrationen von Tenofoviralfenamid erhöht.	Die empfohlene Dosis von Descovy beträgt 200/10 mg einmal täglich.
ORALE KONTRAZEPTIVA		
Norgestimat (0,180/0,215/0,250 mg einmal täglich), Ethinylestradiol (0,025 mg einmal täglich), Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (200/25 mg einmal täglich) ⁵	Norelgestromin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Norgestrel: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Ethinylestradiol: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Eine Dosisanpassung von Norgestimat/Ethinylestradiol ist nicht erforderlich. Die Dosis von Descovy richtet sich nach dem begleitenden antiretroviralen Arzneimittel (siehe Abschnitt 4.2).
SEDATIVA/HYPNOTIKA		
Oral angewendetes Midazolam (2,5 mg Einzeldosis), Tenofoviralfenamid (25 mg einmal täglich)	Midazolam: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Eine Dosisanpassung von Midazolam ist nicht erforderlich. Die Dosis von Descovy richtet sich nach dem begleitenden antiretroviralen Arzneimittel (siehe Abschnitt 4.2).
Intravenös angewendetes Midazolam (1 mg Einzeldosis), Tenofoviralfenamid (25 mg einmal täglich)	Midazolam: AUC: ↔ C _{max} : ↔	

¹ Wenn Dosierungen angegeben sind, handelt es sich um die in klinischen Arzneimittelwechselwirkungsstudien verwendeten Dosierungen.
² Soweit Daten aus Studien zu Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln vorliegen.
³ Die Studie wurde mit einer Fixkombinationstablette mit Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid durchgeführt.
⁴ Die Studie wurde mit einer Fixkombinationstablette mit Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralfenamid durchgeführt.
⁵ Die Studie wurde mit Descovy durchgeführt.
⁶ In dieser Studie wurde Emtricitabin/Tenofoviralfenamid zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen.
⁷ Die Studie wurde mit zusätzlichen 100 mg Voxilaprevir durchgeführt, um eine bei HCV-infizierten Patienten erwartete Voxilaprevir-Exposition zu erreichen.

Descovy sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potentielle Nutzen das potentielle Risiko für das ungeborene Kind rechtfertigt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Tenofoviralfenamid in die Muttermilch übergeht. Emtricitabin geht in die Muttermilch über. In tierexperimentellen Studien wurde gezeigt, dass Tenofovir in die Muttermilch übergeht.

Es gibt nur ungenügende Informationen darüber, ob Emtricitabin und Tenofovir Aus-

wirkungen auf Neugeborene/Kinder haben. Daher sollte Descovy während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Um eine Übertragung von HIV auf das Kind zu vermeiden, wird empfohlen, dass HIV-infizierte Frauen ihre Kleinkinder auf keinen Fall stillen.

Fertilität

Bisher liegen keine Daten zur Fertilität bei Anwendung von Descovy beim Menschen vor. In tierexperimentellen Studien zeigten Emtricitabin und Tenofoviralfenamid keine

Auswirkungen auf das Paarungsverhalten oder Fertilitätsparameter (siehe Abschnitt 5.3).

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

Descovy kann einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Die Patienten sollten darüber informiert werden, dass in Zusammenhang mit der Anwendung von Descovy über Schwindelgefühl berichtet wurde.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung zum Sicherheitsprofil

Die Beurteilung der Nebenwirkungen beruht auf den gesammelten Sicherheitsdaten aller Studien der Phasen 2 und 3, in deren Rahmen HIV-1-infizierte Patienten Arzneimittel erhielten, die Emtricitabin und Tenofoviralfenamid enthielten, und aus Erfahrungen nach der Markteinführung. In klinischen Studien mit nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten, die Emtricitabin und Tenofoviralfenamid in Kombination mit Elvitegravir und Cobicistat als Fixkombinationstablette mit Elvitegravir 150 mg/Cobicistat 150 mg/Emtricitabin 200 mg/Tenofoviralfenamid (als Fumarat) 10 mg (E/C/F/TAF) über 144 Wochen erhielten, waren die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen Diarrhoe (7%), Übelkeit (11%) und Kopfschmerzen (6%).

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

In Tabelle 3 sind die Nebenwirkungen nach Systemorganklasse und Häufigkeit geordnet aufgeführt. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$) und gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$).

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Immun-Reaktivierungs-Syndrom

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

Osteonekrose

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

Veränderungen bei Lipid-Laborwerten

In den Studien mit nicht vorbehandelten Patienten wurden in beiden mit Tenofoviralfenamidfumarat bzw. Tenofoviridisoproxilfumarat behandelten Gruppen in Woche 144 im Vergleich zu Studienbeginn im Nüchternzustand Erhöhungen der Lipidparameter Gesamtcholesterin, direkt gemessenes LDL-Cholesterin und der Triglyzeride beobachtet, gegenüber einer geringen Veränderung im Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat-Arm ($p \leq 0,009$ für den Unterschied zwischen den Gruppen bei den Veränderungen im Vergleich zu Studienbeginn). Im Vergleich zu Studienbeginn war die Veränderung bei den medianen Nüchternwerten für HDL-Cholesterin und Glukose oder beim Verhältnis von Gesamtcholesterin zu HDL-Cholesterin im Nüchternzustand in Woche 96 in beiden Behandlungsarmen gering. Keine der Veränderungen wurde als klinisch relevant erachtet.

In einer Studie mit virologisch supprimierten erwachsenen Patienten, die unter Beibehaltung des dritten antiretroviralen Wirkstoffs (Studie GS-US-311-1717) von Abacavir/Lamivudin auf Descovy umgestellt

Tabelle 3: Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen¹

Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Gelegentlich:	Anämie ²
Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig:	abnorme Träume
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig:	Kopfschmerzen, Schwindelgefühl
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig:	Übelkeit
Häufig:	Diarrhoe, Erbrechen, Bauchschmerzen, Flatulenz
Gelegentlich:	Dyspepsie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Häufig:	Hautausschlag
Gelegentlich:	Angioödem ^{3, 4} , Pruritus, Urtikaria ⁴
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Gelegentlich:	Arthralgie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig:	Müdigkeit

¹ Mit Ausnahme von Angioödem, Anämie und Urtikaria (siehe Fußnoten 2, 3 und 4) wurden alle Nebenwirkungen in klinischen Studien zu F/TAF enthaltenden Arzneimitteln beobachtet. Die Häufigkeiten stammen aus den klinischen Phase-3-Studien zu E/C/F/TAF mit 866 nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten über 144 Behandlungswochen (GS-US-292-0104 und GS-US-292-0111).

² Diese Nebenwirkung wurde nicht in den klinischen Studien zu F/TAF enthaltenden Arzneimitteln beobachtet, aber im Rahmen von klinischen Studien oder Erkenntnissen seit der Markteinführung für Emtricitabin gemeldet, bei gleichzeitiger Anwendung mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln.

³ Diese Nebenwirkung wurde im Rahmen der Überwachung nach der Markteinführung für Emtricitabin-haltige Arzneimittel gemeldet.

⁴ Diese Nebenwirkung wurde im Rahmen der Überwachung nach der Markteinführung für Tenofoviralfenamid-haltige Arzneimittel gemeldet.

0,2 (–0,3, 0,7) und 0,1 (–0,4, 0,6) in der E/C/F/TDF-Gruppe ($p = 0,006$ für den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen).

In einer Studie mit virologisch supprimierten Patienten, die unter Beibehaltung des dritten antiretroviralen Wirkstoffs (Studie GS-US-311-1089) von Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat auf Descovy umgestellt wurden, wurden im Descovy-Arm im Vergleich zu Studienbeginn im Nüchternzustand Erhöhungen der Lipidparameter Gesamtcholesterin, direkt gemessenes LDL-Cholesterin und der Triglyzeride beobachtet, gegenüber einer geringen Veränderung im Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat-Arm ($p \leq 0,009$ für den Unterschied zwischen den Gruppen bei den Veränderungen im Vergleich zu Studienbeginn). Im Vergleich zu Studienbeginn war die Veränderung bei den medianen Nüchternwerten für HDL-Cholesterin und Glukose oder beim Verhältnis von Gesamtcholesterin zu HDL-Cholesterin im Nüchternzustand in Woche 96 in beiden Behandlungsarmen gering. Keine der Veränderungen wurde als klinisch relevant erachtet.

In einer Studie mit virologisch supprimierten erwachsenen Patienten, die unter Beibehaltung des dritten antiretroviralen Wirkstoffs (Studie GS-US-311-1717) von Abacavir/Lamivudin auf Descovy umgestellt

wurden, kam es zu minimalen Veränderungen der Lipidparameter.

Metabolische Parameter

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

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit von Emtricitabin und Tenofoviralfenamid wurde über 48 Wochen in einer offenen klinischen Studie (GS-US-292-0106) untersucht, in der nicht vorbehandelte HIV-1-infizierte Kinder und Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 Jahren Emtricitabin und Tenofoviralfenamid in Kombination mit Elvitegravir und Cobicistat als Fixkombinationstablette erhielten. Das Sicherheitsprofil von Emtricitabin und Tenofoviralfenamid bei Gabe mit Elvitegravir und Cobicistat war bei 50 jugendlichen Patienten vergleichbar mit dem von Erwachsenen (siehe Abschnitt 5.1).

Sonstige besondere Patientengruppen

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen
Die Sicherheit von Emtricitabin und Tenofoviralfenamid wurde über 144 Wochen in einer offenen klinischen Studie (GS-US-292-0112) untersucht, in der 248 HIV-1-infizierte Patienten mit leichter bis mittelgradiger Nierenfunktionsstörung (nach der Cockcroft-Gault-Methode ge-

schätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR_{CG}]: 30-69 ml/min), die entweder nicht vorbehandelt (n = 6) oder virologisch supprimiert (n = 242) waren, Emtricitabin und Tenofoviralfenamid in Kombination mit Elvitegravir und Cobicistat als Fixkombinationstablette erhielten. Das Sicherheitsprofil bei Patienten mit leichter bis mittelgradiger Nierenfunktionsstörung war vergleichbar mit dem von Patienten mit normaler Nierenfunktion (siehe Abschnitt 5.1).

Die Sicherheit von Emtricitabin und Tenofoviralfenamid wurde in einer einarmigen, offenen klinischen Studie (GS-US-292-1825), in der 55 virologisch supprimierte HIV-1-infizierte Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (eGFR_{CG} < 15 ml/min) bei chronischer Hämodialyse Emtricitabin und Tenofoviralfenamid in Kombination mit Elvitegravir und Cobicistat als Fixkombinationstablette erhielten, über einen Zeitraum von 48 Wochen untersucht. Es wurden keine neuen Sicherheitsbedenken bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz bei chronischer Hämodialyse, die Emtricitabin und Tenofoviralfenamid in Kombination mit Elvitegravir und Cobicistat als Fixkombinationstablette erhielten, identifiziert (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit HIV- und HBV-Koinfektion

Die Sicherheit von Emtricitabin und Tenofoviralfenamid in Kombination mit Elvitegravir und Cobicistat als Fixkombinationstablette (Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid [E/C/F/TAF]) wurde bei 72 Patienten mit HIV/HBV-Koinfektion, die wegen ihrer HIV-Infektion behandelt wurden, in einer offenen klinischen Studie (GS-US-292-1249) über 48 Wochen untersucht, in der die Patienten von einem anderen antiretroviralen Behandlungsregime (welches bei 69 von 72 Patienten Tenofoviridisoproxilfumarat [TDF] enthielt) auf E/C/F/TAF umgestellt wurden. Auf der Grundlage dieser begrenzten Daten war das Sicherheitsprofil von Emtricitabin und Tenofoviralfenamid in Kombination mit Elvitegravir und Cobicistat als Fixkombinationstablette bei Patienten mit HIV/HBV-Koinfektion vergleichbar mit dem von Patienten mit alleiniger HIV-1-Infektion (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

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

4.9 Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung ist der Patient auf Anzeichen einer Toxizität (siehe Abschnitt 4.8) zu beobachten. Die Behandlung im Fall einer Überdosis Descovy umfasst allgemeine supportive Maßnahmen

einschließlich der Überwachung der Vitalparameter sowie die Beobachtung des klinischen Zustands des Patienten.

Emtricitabin kann durch Hämodialyse eliminiert werden, wobei ungefähr 30 % der Emtricitabin-Dosis während einer 3-stündigen Dialyse entfernt werden, wenn mit dieser innerhalb von 1,5 Stunden nach der Einnahme von Emtricitabin begonnen wird. Tenofovir wird mit einem Extraktionskoeffizienten von rund 54 % wirksam durch Hämodialyse eliminiert. Es ist nicht bekannt, ob Emtricitabin oder Tenofovir auch durch Peritonealdialyse eliminiert werden können.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung; antivirale Mittel zur Behandlung von HIV-Infektionen, Kombinationen.
ATC-Code: J05AR17.

Wirkmechanismus

Bei Emtricitabin handelt es sich um ein nukleosidisches Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NRTI) und ein Nukleosid-Analogon von 2'-Desoxycytidin. Emtricitabin wird durch zelluläre Enzyme zu Emtricitabin-Triphosphat phosphoryliert. Emtricitabin-Triphosphat hemmt die HIV-Replikation, da es durch die Reverse Transkriptase (RT) des HIV in die virale Desoxyribonukleinsäure (DNA) eingebaut wird, was zu einem DNA-Kettenabbruch führt. Emtricitabin zeigt Wirkung gegen HIV-1, HIV-2 sowie HBV.

Tenofoviralfenamid ist ein Nukleotid-Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NtRTI) und Phosphonamidat-Prodrug von Tenofovir (2'-Desoxyadenosinmonophosphat-Analogon). Tenofoviralfenamid dringt in die Zellen ein; aufgrund der durch Cathepsin A vermittelten Hydrolyse wird seine Stabilität im Plasma erhöht und es wird intrazellulär aktiviert, wodurch Tenofoviralfenamid zur Anreicherung von Tenofovir in mononukleären Zellen des peripheren Blutes (PBMC; *peripheral blood mononuclear cells*) oder HIV-Zielzellen einschließlich Lymphozyten und Makrophagen effizienter als Tenofoviridisoproxilfumarat ist. Anschließend wird das intrazelluläre Tenofovir zum pharmakologisch aktiven Metaboliten Tenofovidiphosphat phosphoryliert. Tenofovidiphosphat hemmt die HIV-Replikation, indem es durch die RT des HIV in die virale DNA eingebaut wird, was zu einem DNA-Kettenabbruch führt.

Tenofovir zeigt Wirkung gegen HIV-1, HIV-2 sowie HBV.

Antivirale Aktivität *in vitro*

Emtricitabin und Tenofoviralfenamid haben in Zellkultur synergistische antivirale Aktivität gezeigt. Bei der Kombination von Emtricitabin oder Tenofoviralfenamid mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln wurden keine antagonistischen Effekte beobachtet.

Die antivirale Wirkung von Emtricitabin gegen Laborstämme und klinische Isolate von HIV-1 wurde an lymphoblastoiden Zelllinien, an der MAGI-CCR5-Zelllinie und an PBMC beurteilt. Die Werte der mittleren effektiven Konzentration (EC₅₀) für Emtricitabin lagen im Bereich von 0,0013 bis 0,64 µM. In Zell-

kulturen zeigte Emtricitabin antivirale Aktivität gegen die HIV-1-Subtypen A, B, C, D, E, F und G (EC₅₀-Werte im Bereich von 0,007 bis 0,075 µM) und stammspezifische Aktivität gegen HIV-2 (EC₅₀-Werte im Bereich von 0,007 bis 1,5 µM).

Die antivirale Wirkung von Tenofoviralfenamid gegen Laborstämme und klinische Isolate von HIV-1-Subtyp B wurde an lymphoblastoiden Zelllinien, PBMC, primären Monozyten/Makrophagen und CD4-T-Lymphozyten beurteilt. Die EC₅₀-Werte für Tenofoviralfenamid lagen im Bereich von 2,0 bis 14,7 nM. In Zellkulturen zeigte Tenofoviralfenamid antivirale Aktivität gegen alle HIV-1-Gruppen (M, N und O) einschließlich der Subtypen A, B, C, D, E, F und G (EC₅₀-Werte im Bereich von 0,10 bis 12,0 nM). In Zellkulturen zeigte Tenofoviralfenamid antivirale Aktivität gegen alle HIV-2 (EC₅₀-Werte im Bereich von 0,91 bis 2,63 nM).

Resistenz

In vitro

Die reduzierte Empfindlichkeit gegenüber Emtricitabin ist mit M184V/I-Mutationen in der HIV-1-RT assoziiert.

HIV-1-Isolate mit reduzierter Empfindlichkeit gegenüber Tenofoviralfenamid exprimieren eine K65R-Mutation in der HIV-1-RT; zusätzlich wurde vorübergehend eine K70E-Mutation in der HIV-1-RT festgestellt.

Bei nicht vorbehandelten Patienten

Im Rahmen einer gepoolten Analyse von nicht antiretroviral vorbehandelten Patienten, die in den Phase-3-Studien GS-US-292-0104 und GS-US-292-0111 Emtricitabin und Tenofoviralfenamid (10 mg) in Kombination mit Elvitegravir und Cobicistat als Fixkombinationstablette erhielten, erfolgte bei bestätigtem virologischem Versagen, in Woche 144 oder bei vorzeitigem Studienabbruch eine Genotypisierung der Plasma-HIV-1-Isolate sämtlicher Patienten mit einem HIV-1-RNA-Wert von ≥ 400 Kopien/ml. Bis Woche 144 wurde bei 12 von 22 Patienten mittels auswertbarer genotypischer Daten aus gepaarten HIV-1-Isolaten zu Studienbeginn und nach E/C/F/TAF-Therapieversagen die Entwicklung einer oder mehrerer primärer, mit Emtricitabin-, Tenofoviralfenamid- oder Elvitegravir-Resistenz assoziierter Mutationen festgestellt (12 von 866 Patienten [1,4 %]), im Vergleich zu 12 von 20 Isolaten nach Therapieversagen bei Patienten mit auswertbaren genotypischen Daten aus der E/C/F/TDF-Gruppe (12 von 867 Patienten [1,4 %]). In der E/C/F/TAF-Gruppe lagen folgende Mutationen vor: M184V/I (n = 11) und K65R/N (n = 2) in der RT und T66T/A/I/V (n = 2), E92Q (n = 4), Q148Q/R (n = 1) und N155H (n = 2) in der Integrase. Die HIV-1-Isolate der 12 Patienten mit Resistenzentwicklung in der E/C/F/TDF-Gruppe zeigten folgende Mutationen: M184V/I (n = 9), K65R/N (n = 4) und L210W (n = 1) in der RT und E92Q/V (n = 4) und Q148R (n = 2) sowie N155H/S (n = 3) in der Integrase. Die meisten HIV-1-Isolate von den Patienten beider Behandlungsgruppen, die Resistenzmutationen gegenüber Elvitegravir in der Integrase aufwiesen, zeigten außerdem Resistenzmutationen gegenüber Emtricitabin in der RT.

Bei Patienten mit HIV- und HBV-Koinfektion

In einer klinischen Studie mit virologisch supprimierten HIV-Patienten mit einer chronischen Hepatitis-B-Koinfektion, die über 48 Wochen Emtricitabin und Tenofoviralfenamid in Kombination mit Elvitegravir und Cobicistat als Fixkombinationstablette (E/C/F/TAF) erhielten (GS-US-292-1249, n = 72), waren 2 Patienten für die Resistenzanalyse geeignet. Bei diesen 2 Patienten wurden keine Aminosäure-Substitutionen bei HIV-1 oder HBV gefunden, die mit einer Resistenz gegen einen der Bestandteile von E/C/F/TAF assoziiert waren.

Kreuzresistenz bei HIV-1-infizierten, nicht vorbehandelten oder virologisch supprimierten Patienten

Emtricitabin-resistente Viren mit der M184V/I-Substitution waren kreuzresistent gegenüber Lamivudin, blieben aber empfindlich gegenüber Didanosin, Stavudin, Tenofovir und Zidovudin.

Die Mutationen K65R und K70E führen zu reduzierter Empfindlichkeit gegenüber Abacavir, Didanosin, Lamivudin, Emtricitabin und Tenofovir, vermindern aber nicht die Empfindlichkeit gegenüber Zidovudin.

Multinukleosid-resistentes HIV-1 mit einer T69S-Doppelinserionsmutation oder einem Q151M-Mutationskomplex einschließlich K65R zeigt eine reduzierte Empfindlichkeit gegenüber Tenofoviralfenamid.

Klinische Daten

Es wurden keine Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit bei nicht vorbehandelten Patienten mit Descovy durchgeführt.

Die klinische Wirksamkeit von Descovy wurde in Studien erwiesen, in denen Emtricitabin und Tenofoviralfenamid in Kombination mit Elvitegravir und Cobicistat als Fixkombinationstablette E/C/F/TAF gegeben wurden.

HIV-1-infizierte, nicht vorbehandelte Patienten

In den Studien GS-US-292-0104 und GS-US-292-0111 wurden die Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten entweder Emtricitabin 200 mg und Tenofoviralfenamid 10 mg einmal täglich (n = 866) oder Emtricitabin 200 mg plus Tenofoviridisoproxil (als Fumarat) 245 mg einmal täglich (n = 867), jeweils in Kombination mit Elvitegravir 150 mg und Cobicistat 150 mg als Fixkombinationstablette. Das mittlere Alter betrug 36 Jahre (Spanne: 18–76), 85 % waren männlich. 57 % waren weiß, 25 % farbig, 10 % waren asiatischer und 19 % hispanischer/lateinamerikanischer Abstammung. Der mittlere HIV-1-RNA-Wert im Plasma zu Studienbeginn betrug 4,5 log₁₀ Kopien/ml (Spanne: 1,3–7,0), 23 % der Patienten hatten zu Studienbeginn eine Viruslast von > 100.000 Kopien/ml. Die mittlere CD4-Zellzahl zu Studienbeginn lag bei 427 Zellen/mm³ (Spanne: 0–1.360), 13 % hatten eine CD4-Zellzahl < 200 Zellen/mm³.

E/C/F/TAF zeigte bei der Senkung der HIV-1-RNA-Last auf < 50 Kopien/ml statistische Überlegenheit gegenüber E/C/F/TDF in Woche 144. Der Unterschied betrug 4,2 % (95 % KI: 0,6 % bis 7,8 %). Die gepoolten

Behandlungsergebnisse nach 48 und 144 Wochen sind in Tabelle 4 aufgeführt.

Der mittlere Anstieg der CD4-Zellzahl gegenüber Studienbeginn betrug nach 48 Wochen 230 Zellen/mm³ bei den Patienten, die E/C/F/TAF erhielten, und 211 Zellen/mm³ bei den Patienten, die E/C/F/TDF erhielten (p = 0,024) und nach 144 Wochen 326 Zellen/mm³ bei den mit E/C/F/TAF behandelten Patienten und 305 Zellen/mm³ bei den mit E/C/F/TDF behandelten Patienten (p = 0,06).

Die klinische Wirksamkeit von Descovy bei nicht vorbehandelten Patienten wurde auch in einer Studie mit Emtricitabin und Tenofoviralfenamid (10 mg) in Kombination mit Darunavir (800 mg) und Cobicistat als Fixkombinationstablette (D/C/F/TAF) erwiesen. In der Studie GS-US-299-0102 wurden die Patienten im Verhältnis 2:1 randomisiert und entweder einer Behandlung mit der Fixkombination D/C/F/TAF einmal täglich (n = 103) oder Darunavir und Cobicistat und Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat einmal täglich (n = 50) zugeteilt. Die Anteile der Patienten mit einem HIV-1-RNA-Wert im Plasma < 50 Kopien/ml und < 20 Kopien/ml sind in Tabelle 5 aufgeführt.

HIV-1-infizierte virologisch supprimierte Patienten

In der Studie GS-US-311-1089 wurden die Wirksamkeit und Sicherheit der Therapieumstellung von Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat auf Descovy mit Beibehaltung des dritten antiretroviralen Wirkstoffs in einer randomisierten, doppelblinden Studie bei virologisch supprimierten HIV-1-infizierten Erwachsenen (n = 663) untersucht. Die Patienten mussten durch ihre Ausgangstherapie seit mindestens 6 Monaten stabil supprimiert sein (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) und durften vor Studienbeginn kein HIV-1 aufweisen, das Resistenzmutationen gegenüber Emtricitabin oder Tenofoviralfenamid hatte. Die Patienten wurden zu Studienbeginn im Verhältnis 1:1 randomisiert und entweder der Umstellung auf Descovy (n = 333) oder dem Verbleib auf ihrem Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat enthaltenden Regime zu Studienbeginn (n = 330) zugeteilt. Die Patienten wurden nach der Klasse des dritten Wirkstoffs in ihrem vorherigen Therapieregime stratifiziert. Zu Studienbeginn erhielten 46 % der Patienten Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat in Kombination mit einem geboosterten PI und 54 % der Patienten erhielten Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat in Kombination mit einem nicht geboosterten dritten Wirkstoff.

Die Behandlungsergebnisse der Studie GS-US-311-1089 bis Woche 48 und 96 sind in Tabelle 6 dargestellt.

In Studie GS-US-311-1717 wurden Patienten, die unter ihrem Abacavir/Lamivudin enthaltenden Behandlungsregime mindestens 6 Monate lang virologisch supprimiert waren (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml), im Verhältnis 1:1 entweder zur Umstellung auf Descovy (N = 280) unter Beibehaltung ihres dritten Wirkstoffs der Ausgangstherapie oder zur Beibehaltung ihrer Abacavir/Lamivudin enthaltenden Ausgangstherapie randomisiert (N = 276).

Die Patienten wurden nach der Klasse des dritten Wirkstoffs in ihrem vorherigen Therapieregime stratifiziert. Zu Studienbeginn erhielten 30 % der Patienten Abacavir/Lamivudin in Kombination mit einem geboosterten Proteaseinhibitor und 70 % der Patienten erhielten Abacavir/Lamivudin in Kombination mit einem nicht geboosterten dritten Wirkstoff. Die virologischen Erfolgsraten zu Woche 48 waren: Descovy enthaltendes Regime: 89,7 % (227 von 253 Probanden); Abacavir/Lamivudin enthaltendes Regime: 92,7 % (230 von 248 Probanden). Zu Woche 48 war die Umstellung auf ein Descovy enthaltendes Regime der Beibehaltung einer Ausgangstherapie mit einem Abacavir/Lamivudin enthaltenden Regime in Bezug auf die Aufrechterhaltung des HIV-1-RNA-Wertes von < 50 Kopien/ml nicht unterlegen.

HIV-1-infizierte Patienten mit leichter bis mittelgradiger Nierenfunktionsstörung

In der Studie GS-US-292-0112 wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Emtricitabin und Tenofoviralfenamid in einer offenen klinischen Studie untersucht, in der 242 HIV-1-infizierte Patienten mit leichter bis mittelgradiger Nierenfunktionsstörung (eGFR_{CG}: 30–69 ml/min) auf Emtricitabin und Tenofoviralfenamid (10 mg) in Kombination mit Elvitegravir und Cobicistat als Fixkombinationstablette umgestellt wurden. Die Patienten waren zum Zeitpunkt der Umstellung seit mindestens 6 Monaten virologisch supprimiert (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml).

Das mittlere Alter betrug 58 Jahre (Spanne: 24–82), wobei 63 Patienten (26 %) 65 Jahre oder älter waren. 79 % waren männlich, 63 % waren weiß, 18 % waren farbig, 14 % waren asiatischer und 13 % hispanischer/lateinamerikanischer Abstammung. Die mediane eGFR zu Studienbeginn betrug 56 ml/min, und 33 % der Patienten hatten eine eGFR zwischen 30 und 49 ml/min. Die mittlere CD4-Zellzahl zu Studienbeginn lag bei 664 Zellen/mm³ (Spanne: 126–1.813).

144 Wochen nach der Umstellung auf Emtricitabin und Tenofoviralfenamid in Kombination mit Elvitegravir und Cobicistat als Fixkombinationstablette hatten 83,1 % (197/237 Patienten) weiterhin einen HIV-1-RNA-Wert von < 50 Kopien/ml.

In der Studie GS-US-292-1825 wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Emtricitabin und Tenofoviralfenamid in Kombination mit Elvitegravir und Cobicistat als Fixkombinationstablette in einer einarmigen, offenen klinischen Studie mit 55 HIV-1-infizierten Erwachsenen mit terminaler Niereninsuffizienz (eGFR_{CG} < 15 ml/min), die für mindestens 6 Monate eine chronische Hämodialyse erhielten, bevor sie auf Emtricitabin und Tenofoviralfenamid in Kombination mit Elvitegravir und Cobicistat als Fixkombinationstablette umgestellt wurden, untersucht. Die Patienten waren vor der Umstellung für mindestens 6 Monate virologisch supprimiert (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml).

Das mittlere Alter betrug 48 Jahre (Spanne: 23–64). 76 % waren männlich, 82 % waren Farbige und 18 % waren Weiße. 15 % der Patienten waren hispanischer/lateinamerikanischer Abstammung. Die mittlere

Tabelle 4: Gepoolte virologische Ergebnisse der Studien GS-US-292-0104 und GS-US-292-0111 nach 48 und 144 Wochen^{a,b}

	Woche 48		Woche 144	
	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF ^e (n = 867)	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)
HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml	92 %	90 %	84 %	80 %
Unterschied zwischen Behandlungsgruppen	2,0 % (95 %-KI: -0,7 % bis 4,7 %)		4,2 % (95 %-KI: 0,6 % bis 7,8 %)	
HIV-1-RNA ≥ 50 Kopien/ml^c	4 %	4 %	5 %	4 %
Keine virologischen Daten im Woche-48- oder Woche-144-Fenster	4 %	6 %	11 %	16 %
Studienmedikation wegen unerwünschter Ereignisse oder Tod abgesetzt ^d	1 %	2 %	1 %	3 %
Studienmedikation aus anderen Gründen abgesetzt und letzter verfügbarer HIV-1-RNA-Wert < 50 Kopien/ml ^e	2 %	4 %	9 %	11 %
Keine Daten aus dem Zeitfenster, aber weiter unter Studienmedikation	1 %	< 1 %	1 %	1 %
Anteil (%) der Patienten mit HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml nach Untergruppen				
Alter				
< 50 Jahre	716/777 (92 %)	680/753 (90 %)	647/777 (83 %)	602/753 (80 %)
≥ 50 Jahre	84/89 (94 %)	104/114 (91 %)	82/89 (92 %)	92/114 (81 %)
Geschlecht				
Männlich	674/733 (92 %)	673/740 (91 %)	616/733 (84 %)	603/740 (81 %)
Weiblich	126/133 (95 %)	111/127 (87 %)	113/133 (85 %)	91/127 (72 %)
Ethnische Abstammung				
Farbig	197/223 (88 %)	177/213 (83 %)	168/223 (75 %)	152/213 (71 %)
Nicht farbig	603/643 (94 %)	607/654 (93 %)	561/643 (87 %)	542/654 (83 %)
Viruslast zu Studienbeginn				
≤ 100.000 Kopien/ml	629/670 (94 %)	610/672 (91 %)	567/670 (85 %)	537/672 (80 %)
> 100.000 Kopien/ml	171/196 (87 %)	174/195 (89 %)	162/196 (83 %)	157/195 (81 %)
CD4-Zellzahl zu Studienbeginn				
< 200 Zellen/mm ³	96/112 (86 %)	104/117 (89 %)	93/112 (83 %)	94/117 (80 %)
≥ 200 Zellen/mm ³	703/753 (93 %)	680/750 (91 %)	635/753 (84 %)	600/750 (80 %)
HIV-1-RNA < 20 Kopien/ml	84,4 %	84,0 %	81,1 %	75,8 %
Unterschied zwischen Behandlungsgruppen	0,4 % (95 %-KI: -3,0 % bis 3,8 %)		5,4 % (95 %-KI: 1,5 % bis 9,2 %)	

E/C/F/TAF = Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirafenamid

E/C/F/TDF = Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat

^a Das Woche-48-Zeitfenster reicht von Tag 294 bis Tag 377 (einschließlich); das Woche-144-Zeitfenster reicht von Tag 966 bis Tag 1049 (einschließlich).

^b In beiden Studien erfolgte eine Stratifizierung der Patienten nach HIV-1-RNA bei Studienbeginn (≤ 100.000 Kopien/ml, > 100.000 Kopien/ml bis ≤ 400.000 Kopien/ml oder > 400.000 Kopien/ml), nach CD4-Zellzahl (< 50 Zellen/μl, 50-199 Zellen/μl oder ≥ 200 Zellen/μl) sowie nach Region (USA oder außerhalb der USA).

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

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

^e Umfasst Patienten, die aus anderen Gründen als UE, Tod oder ausbleibender/nachlassender Wirksamkeit ausschieden, z. B. Einwilligung zu rückgezogen, für Nachbeobachtung nicht verfügbar usw.

CD4-Zellzahl zu Studienbeginn lag bei 545 Zellen/mm³ (Spanne: 205–1.473). 48 Wochen nach Umstellung auf Emtricitabin und Tenofovirafenamid in Kombination mit Elvitegravir und Cobicistat als Fixkombinationstablette konnten 81,8 % (45/55 Patienten) eine HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml aufrechterhalten. Bei Patienten, deren Behandlung umgestellt wurde, waren keine klinisch signifikanten Veränderungen der Lipid-Laborwerte im Nüchternzustand zu beobachten.

Patienten mit HIV- und HBV-Koinfektion

In der offenen Studie GS-US-292-1249 wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Emtricitabin und Tenofovirafenamid in Kombination mit Elvitegravir und Cobicistat als Fixkombinationstablette (E/C/F/TAF) bei erwachsenen Patienten mit HIV-1- und chronischer Hepatitis-B-Koinfektion untersucht.

69 der 72 Patienten erhielten zuvor eine TDF-haltige antiretrovirale Therapie. Zu Beginn der Behandlung mit E/C/F/TAF waren die 72 Patienten für mindestens 6 Monate HIV-supprimiert (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml), mit oder ohne Suppression der HBV-DNA bei kompensierter Leberfunktion. Das mittlere Alter betrug 50 Jahre (Spanne: 28–67), 92 % der Patienten waren männlich, 69 % weiß, 18 % farbig und 10 % asiatischer Abstammung. Die mittlere CD4-Zellzahl zu Studienbeginn lag bei 636 Zellen/mm³ (Spanne: 263–1.498). Zu Studienbeginn waren 86 % der Patienten (62/72) HBV-supprimiert (HBV-DNA < 29 I.E./ml) und 42 % (30/72) waren HBeAg-positiv.

Von den Patienten, die zu Studienbeginn HBeAg-positiv waren, erreichte 1/30 (3,3 %) in Woche 48 eine Serokonversion zu Anti-HBe. Von den Patienten, die zu Studienbe-

ginn HBsAg-positiv waren, erreichten 3/70 (4,3 %) in Woche 48 eine Serokonversion zu Anti-HBs.

In Woche 48 behielten 92 % der Patienten (66/72) nach der Umstellung auf Emtricitabin und Tenofovirafenamid in Kombination mit Elvitegravir und Cobicistat als Fixkombinationstablette eine HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml. Die mittlere Veränderung im Vergleich zu Studienbeginn in der CD4-Zellzahl in Woche 48 betrug -2 Zellen/mm³. 92 % (66/72 Patienten) hatten in der Missing = Failure-Analyse in Woche 48 eine HBV-DNA < 29 I.E./ml. Von den 62 Patienten, die zu Studienbeginn HBV-supprimiert waren, blieben 59 supprimiert und bei 3 Patienten waren keine Daten vorhanden. Von den 10 Patienten, die zu Studienbeginn nicht HBV-supprimiert waren (HBV-DNA ≥ 29 I.E./ml), wurden 7 supprimiert, 2 blie-

Tabelle 5: Virologische Ergebnisse der Studie GS-US-299-0102 in den Wochen 24 und 48^a

	Woche 24		Woche 48	
	D/C/F/TAF (n = 103)	Darunavir, Cobicistat und Emtricitabin/Teno- foviridisoproxilfumarat (n = 50)	D/C/F/TAF (n = 103)	Darunavir, Cobicistat und Emtricitabin/Teno- foviridisoproxilfumarat (n = 50)
HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml	75 %	74 %	77 %	84 %
Unterschied zwischen Behandlungsgruppen	3,3 % (95 %-KI: -11,4 % bis 18,1 %)		-6,2 % (95 %-KI: -19,9 % bis 7,4 %)	
HIV-1-RNA ≥ 50 Kopien/ml^b	20 %	24 %	16 %	12 %
Keine virologischen Daten im Woche-48-Fenster	5 %	2 %	8 %	4 %
Studienmedikation wegen UE oder Tod abgesetzt ^c	1 %	0	1 %	2 %
Studienmedikation aus anderen Gründen abgesetzt und letzter verfügbarer HIV-1-RNA-Wert < 50 Kopien/ml ^d	4 %	2 %	7 %	2 %
Keine Daten aus dem Zeitfenster, aber weiter unter Studienmedikation	0	0	0	0
HIV-1-RNA < 20 Kopien/ml	55 %	62 %	63 %	76 %
Unterschied zwischen Behandlungsgruppen	-3,5 % (95 %-KI: -19,8 % bis 12,7 %)		-10,7 % (95 %-KI: -26,3 % bis 4,8 %)	

D/C/F/TAF = Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid

^a Das Woche-48-Zeitfenster reicht von Tag 294 bis Tag 377 (einschließlich).^b Umfasst Patienten, die im Woche-48-Zeitfenster ≥ 50 Kopien/ml hatten oder wegen ausbleibender oder nachlassender Wirksamkeit vorzeitig ausschieden oder aus anderen Gründen als unerwünschten Ereignissen (UE), Tod oder ausbleibender/nachlassender Wirksamkeit ausschieden und zu diesem Zeitpunkt eine Viruslast von ≥ 50 Kopien/ml hatten.^c Umfasst Patienten, die wegen UE oder Tod irgendwann zwischen Tag 1 und dem Ende des Zeitfensters ausschieden, wenn dies dazu führte, dass für das jeweilige Zeitfenster keine virologischen Daten zur Behandlung vorlagen.^d Umfasst Patienten, die aus anderen Gründen als UE, Tod oder ausbleibender/nachlassender Wirksamkeit ausschieden, z. B. Einwilligung zurückgezogen, für Nachbeobachtung nicht verfügbar usw.Tabelle 6: Virologische Ergebnisse der Studie GS-US-311-1089 nach 48^a und 96^b Wochen

	Woche 48		Woche 96	
	Descovy enthaltendes Behand- lungsregime (n = 333)	Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil- fumarat enthaltendes Behandlungsregime (n = 330)	Descovy enthaltendes Behand- lungsregime (n = 333)	Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil- fumarat enthaltendes Behandlungsregime (n = 330)
HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml	94 %	93 %	89 %	89 %
Unterschied zwischen Behandlungsgruppen	1,3 % (95 %-KI: -2,5 % bis 5,1 %)		-0,5 % (95 %-KI: -5,3 % bis 4,4 %)	
HIV-1-RNA ≥ 50 Kopien/ml^c	< 1 %	2 %	2 %	1 %
Keine virologischen Daten im Woche-48- oder 96-Fenster	5 %	5 %	9 %	10 %
Studienmedikation wegen UE oder Tod abgesetzt ^d	2 %	1 %	2 %	2 %
Studienmedikation aus anderen Gründen abgesetzt und letzter verfügbarer HIV-1-RNA-Wert < 50 Kopien/ml ^e	3 %	5 %	7 %	9 %
Keine Daten aus dem Zeitfenster, aber weiter unter Studienmedikation	< 1 %	0	0	< 1 %
Anteil (%) der Patienten mit HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml nach vorherigem Therapieregime				
Geboosterte PI	142/155 (92 %)	140/151 (93 %)	133/155 (86 %)	133/151 (88 %)
Andere dritte Wirkstoffe	172/178 (97 %)	167/179 (93 %)	162/178 (91 %)	161/179 (90 %)

PI = Proteaseinhibitor

^a Das Woche-48-Zeitfenster reicht von Tag 294 bis Tag 377 (einschließlich).^b Das Woche-96-Zeitfenster reicht von Tag 630 bis Tag 713 (einschließlich).^c Umfasst Patienten, die im Woche-48 oder Woche-96-Zeitfenster ≥ 50 Kopien/ml hatten oder wegen ausbleibender oder nachlassender Wirksamkeit vorzeitig ausschieden oder aus anderen Gründen als unerwünschten Ereignissen (UE), Tod oder ausbleibender/nachlassender Wirksamkeit ausschieden und zu diesem Zeitpunkt eine Viruslast von ≥ 50 Kopien/ml hatten.^d Umfasst Patienten, die wegen UE oder Tod irgendwann zwischen Tag 1 und dem Ende des Zeitfensters ausschieden, wenn dies dazu führte, dass für das jeweilige Zeitfenster keine virologischen Daten zur Behandlung vorlagen.^e Umfasst Patienten, die aus anderen Gründen als UE, Tod oder ausbleibender/nachlassender Wirksamkeit ausschieden, z. B. Einwilligung zurückgezogen, für Nachbeobachtung nicht verfügbar usw.

ben messbar und bei 1 lagen keine Daten vor.

Zur Anwendung von E/C/F/TAF bei nicht vorbehandelten Patienten mit HIV/ HBV-Koinfektion liegen nur begrenzte klinische Daten vor.

Veränderungen der Werte der Knochendichtemessung

In Studien mit nicht vorbehandelten Patienten ging die Behandlung mit Emtricitabin und Tenofoviralfenamid in Kombination mit Elvitegravir und Cobicistat als Fixkombinationstablette im Vergleich zu E/C/F/TDF über eine 144-wöchige Behandlung, gemessen mittels Dual-Röntgen-Absorptiometrie [DXA]-Analyse von Hüftknochen (mittlere Veränderung: $-0,8\%$ vs. $-3,4\%$, $p < 0,001$) und Lendenwirbelsäule (mittlere Veränderung: $-0,9\%$ vs. $-3,0\%$, $p < 0,001$), mit einer geringeren Verminderung der Knochendichte einher. In einer separaten Studie ging die Behandlung mit Emtricitabin und Tenofoviralfenamid in Kombination mit Darunavir und Cobicistat als Fixkombinationstablette, im Vergleich zu Darunavir, Cobicistat, Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat, ebenfalls mit einer geringeren Verminderung der Knochendichte (gemessen mittels DXA-Analyse von Hüftknochen und Lendenwirbelsäule) über eine 48-wöchige Behandlung einher.

In einer Studie mit virologisch supprimierten erwachsenen Patienten wurden Verbesserungen der Knochendichte über 96 Wochen nach der Umstellung von einem TDF-haltigen Behandlungsregime auf Descovy festgestellt, verglichen mit minimalen Veränderungen bei Beibehaltung des TDF-haltigen Behandlungsregimes, gemessen mittels DXA-Analyse von Hüftknochen (mittlere Veränderung im Vergleich zu Studienbeginn $1,9\%$ vs. $-0,3\%$, $p < 0,001$) und Lendenwirbelsäule (mittlere Veränderung im Vergleich zu Studienbeginn $2,2\%$ vs. $-0,2\%$, $p < 0,001$).

In einer Studie mit virologisch supprimierten erwachsenen Patienten veränderte sich über 48 Wochen die Knochendichte nicht signifikant nach Umstellung auf Descovy von einem Abacavir/Lamivudin enthaltenden Behandlungsregime im Vergleich zur Beibehaltung des Abacavir/Lamivudin enthaltenden Behandlungsregimes, gemessen mittels DXA-Analyse an Hüftknochen (mittlere Veränderung im Vergleich zu Studienbeginn von $0,3\%$ vs. $0,2\%$, $p = 0,55$) und Lendenwirbelsäule (mittlere Veränderung im Vergleich zu Studienbeginn von $0,1\%$ vs. $< 0,1\%$, $p = 0,78$).

Veränderungen der Werte der Nierenfunktion

In Studien mit nicht vorbehandelten Patienten ging die Behandlung mit Emtricitabin und Tenofoviralfenamid in Kombination mit Elvitegravir und Cobicistat als Fixkombinationstablette über 144 Wochen im Vergleich zu E/C/F/TDF mit einer geringeren Auswirkung auf die renalen Sicherheitsparameter (gemessen nach 144-wöchiger Behandlung mittels eGFR_{CG} und Protein-Kreatinin-Quotient im Urin und nach 96-wöchiger Behandlung mittels Albumin-Kreatinin-Quotient im Urin) einher. Während der 144-wöchigen Behandlung setzte kein Patient E/C/F/TAF

aufgrund eines therapiebedingten renalen unerwünschten Ereignisses ab im Vergleich zu 12 Patienten, die E/C/F/TDF absetzten ($p < 0,001$).

In einer separaten Studie mit nicht vorbehandelten Patienten ging die Behandlung mit Emtricitabin und Tenofoviralfenamid in Kombination mit Darunavir und Cobicistat als Fixkombinationstablette mit einer geringeren Auswirkung auf die renalen Sicherheitsparameter während der 48-wöchigen Behandlung im Vergleich zu Darunavir und Cobicistat in Kombination mit Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat einher (siehe auch Abschnitt 4.4).

In einer Studie mit virologisch supprimierten erwachsenen Patienten ergaben Messungen der tubulären Proteinurie bei Patienten, die auf ein Descovy enthaltendes Behandlungsregime umgestellt wurden, ähnliche Werte wie bei Patienten, welche die Abacavir/Lamivudin enthaltende Ausgangstherapie beibehielten. Nach Woche 48 betrug die mediane prozentuale Veränderung des retinolbindenden Protein-Kreatinin-Quotienten im Urin 4% im Descovy-Arm und 16% bei den Patienten, die ihr Abacavir/Lamivudin enthaltendes Behandlungsregime beibehalten hatten. Der Beta-2-Mikroglobulin-Kreatinin-Quotient im Urin betrug 4% gegenüber 5% .

Kinder und Jugendliche

In der Studie GS-US-292-0106 wurden die Wirksamkeit, Sicherheit und Pharmakokinetik von Emtricitabin und Tenofoviralfenamid in einer offenen Studie bei 50 HIV-1-infizierten, nicht vorbehandelten Jugendlichen untersucht, die Emtricitabin und Tenofoviralfenamid (10 mg) in Kombination mit Elvitegravir und Cobicistat als Fixkombinationstablette erhielten. Die Patienten hatten ein mittleres Alter von 15 Jahren (Spanne: $12-17$), 56% waren weiblich, 12% waren asiatischer Abstammung und 88% waren farbige. Zu Studienbeginn lag der mediane HIV-1-RNA-Wert im Plasma bei $4,7\text{ log}_{10}$ Kopien/ml, die mediane CD4-Zellzahl bei 456 Zellen/mm^3 (Spanne: $95-1.110$) und der mediane prozentuale Anteil von CD4-Zellen bei 23% (Spanne: $7-45\%$). Insgesamt hatten 22% der Patienten zu Studienbeginn einen Plasma-HIV-1-RNA-Wert von > 100.000 Kopien/ml. Nach 48 Wochen erreichten 92% ($46/50$) der Patienten einen HIV-1-RNA-Wert von < 50 Kopien/ml, vergleichbar mit den Ansprechraten aus Studien mit nicht vorbehandelten HIV-1-infizierten Erwachsenen. Der mittlere Anstieg der CD4-Zellzahl im Vergleich zu Studienbeginn lag in Woche 48 bei 224 Zellen/mm^3 . Bis Woche 48 wurde keine Entwicklung von Resistenzen gegenüber E/C/F/TAF festgestellt.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Descovy eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung der HIV-1-Infektion gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Emtricitabin wird nach oraler Anwendung rasch und umfangreich resorbiert. Die Spit-

zen-Plasmaspiegel werden 1 bis 2 Stunden nach der Einnahme gemessen. Nach mehrfacher oraler Anwendung von Emtricitabin bei 20 HIV-1-infizierten Patienten betrug der Spitzen-Plasmaspiegel (Mittelwert \pm SA) von Emtricitabin im Steady-State (C_{max}) $1,8 \pm 0,7\text{ }\mu\text{g/ml}$ und die Fläche unter der Plasmaspiegel-Zeit-Kurve über ein 24-stündiges Dosierungsintervall (AUC) $10,0 \pm 3,1\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Der mittlere Tal-Plasmaspiegel im Steady-State 24 Stunden nach der Einnahme war gleich oder größer als der mittlere *In-vitro*-IC₉₀-Wert der Aktivität gegen HIV-1.

Die systemische Exposition von Emtricitabin war unbeeinflusst, wenn Emtricitabin zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen wurde.

Nach einer Mahlzeit wurde der Spitzen-Plasmaspiegel von Tenofoviralfenamid nach Gabe als F/TAF (25 mg) oder E/C/F/TAF (10 mg) an gesunde Probanden rund 1 Stunde nach der Einnahme gemessen. Die mittlere C_{max} und AUC_{last} (Mittelwert \pm SA) im Sättigungszustand nach Gabe einer Einzeldosis von 25 mg Tenofoviralfenamid angewendet als Descovy betrug $0,21 \pm 0,13\text{ }\mu\text{g/ml}$ bzw. $0,25 \pm 0,11\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Die mittlere C_{max} und AUC_{last} nach Gabe einer Einzeldosis von 10 mg Tenofoviralfenamid als E/C/F/TAF betrug $0,21 \pm 0,10\text{ }\mu\text{g/ml}$ bzw. $0,25 \pm 0,08\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

Verglichen mit dem Nüchternzustand führte die Gabe von Tenofoviralfenamid zusammen mit einer fettreichen Mahlzeit ($\sim 800\text{ kcal}$, 50% Fett) zu einer Abnahme der C_{max} von Tenofoviralfenamid ($15-37\%$) und einem Anstieg der AUC_{last} ($17-77\%$).

Verteilung

Die Bindung von Emtricitabin an humane Plasmaproteine lag im Konzentrationsbereich von $0,02-200\text{ }\mu\text{g/ml}$ *in vitro* konzentrationsunabhängig bei $< 4\%$. Mit Erreichen des Spitzen-Plasmaspiegels betrug das mittlere Verhältnis der Wirkstoffkonzentrationen in Plasma und Blut $\sim 1,0$ und in Sperma und Plasma $\sim 4,0$.

Die Bindung von Tenofovir an humane Plasmaproteine beträgt *in vitro* $< 0,7\%$ und ist im Bereich von $0,01-25\text{ }\mu\text{g/ml}$ unabhängig von der Konzentration. *Ex vivo* betrug die Bindung von Tenofoviralfenamid an humane Plasmaproteine in Proben, die in klinischen Studien gesammelt wurden, rund 80% .

Biotransformation

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

Die Metabolisierung ist ein wichtiger Eliminationsweg für Tenofoviralfenamid beim Menschen und macht > 80 % einer oralen Dosis aus. *In-vitro*-Studien haben gezeigt, dass Tenofoviralfenamid durch Cathepsin A in PBMC (darunter Lymphozyten und andere HIV-Zielzellen) und Makrophagen sowie durch Carboxylesterase 1 in Hepatozyten zu Tenofovir (Hauptmetabolit) metabolisiert wird. *In vivo* wird Tenofoviralfenamid intrazellulär zu Tenofovir (Hauptmetabolit) hydrolysiert, welches zum aktiven Metaboliten Tenofovidiphosphat phosphoryliert wird. In klinischen Studien am Menschen führte eine orale Dosis von 10 mg Tenofoviralfenamid (in Kombination mit Emtricitabin, Elvitegravir und Cobicistat) zu einer > 4-fach höheren Konzentration von Tenofovidiphosphat in PBMC sowie zu einer > 90 % geringeren Plasmakonzentration von Tenofovir als eine orale Dosis von 245 mg Tenofoviridisoproxil (als Fumarat) (in Kombination mit Emtricitabin, Elvitegravir und Cobicistat).

In vitro wird Tenofoviralfenamid nicht durch CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 oder CYP2D6 metabolisiert. Tenofoviralfenamid wird geringfügig durch CYP3A4 metabolisiert. Bei gleichzeitiger Sondengabe des mäßig starken CYP3A-Induktors Efavirenz veränderte sich die Tenofoviralfenamid-Exposition nicht signifikant. Nach Anwendung von Tenofoviralfenamid zeigte die [¹⁴C]-Radioaktivität im Plasma ein zeitabhängiges Profil mit Tenofoviralfenamid als häufigster Art in den ersten wenigen Stunden und Harnsäure in der restlichen Zeit.

Elimination

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

Die renale Exkretion von unverändertem Tenofoviralfenamid ist ein Nebenabbaupfad; < 1 % der Dosis wird mit dem Urin ausgeschieden. Tenofoviralfenamid wird hauptsächlich nach Verstoffwechslung zu Tenofovir eliminiert. Tenofoviralfenamid und Tenofovir haben eine mediane Plasmahalbwertszeit von 0,51 bzw. 32,37 Stunden. Die Elimination von Tenofovir erfolgt renal sowohl mittels glomerulärer Filtration als auch durch aktive tubuläre Sekretion.

Pharmakokinetik bei besonderen Patientengruppen

Alter, Geschlecht und ethnische Zugehörigkeit

Es wurden keine klinisch bedeutsamen pharmakokinetischen Unterschiede auf Grund des Alters, Geschlechts oder der ethnischen Zugehörigkeit für Emtricitabin oder Tenofoviralfenamid festgestellt.

Kinder und Jugendliche

Bei 24 Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren, die in der Studie GS-US-292-0106 Emtricitabin und Tenofoviralfenamid in Kombination mit Elvitegra-

vir und Cobicistat erhielten, waren die erreichten Emtricitabin- und Tenofoviralfenamid-Expositionen (bei Anwendung in Kombination mit Elvitegravir und Cobicistat) vergleichbar mit den Expositionen, die bei nicht vorbehandelten Erwachsenen erreicht wurden (Tabelle 7).

Nierenfunktionsstörung

Zwischen gesunden Probanden und Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (geschätzte CrCl \geq 15 ml/min und < 30 ml/min) wurden in einer Phase-1-Studie zu Tenofoviralfenamid keine klinisch bedeutsamen Unterschiede hinsichtlich der Pharmakokinetik von Tenofoviralfenamid oder Tenofovir festgestellt. In einer separaten Phase-1-Studie mit Emtricitabin allein war die mittlere systemische Exposition von Emtricitabin bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (geschätzte CrCl < 30 ml/min) (33,7 $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$) höher als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion (11,8 $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$). Die Sicherheit von Emtricitabin und Tenofoviralfenamid bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (geschätzte CrCl \geq 15 ml/min und < 30 ml/min) ist nicht erwiesen.

Die Emtricitabin- und Tenofovir-Expositionen bei 12 Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (geschätzte CrCl < 15 ml/min) bei chronischer Hämodialyse, die in der Studie GS-US-292-1825 Emtricitabin und Tenofoviralfenamid in Kombination mit Elvitegravir und Cobicistat als Fixkombinationstablette (E/C/F/TAF) erhielten, waren signifikant höher als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz bei chronischer Hämodialyse wurden im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion keine klinisch bedeutsamen Unterschiede hinsichtlich der Pharmakokinetik von Tenofoviralfenamid beobachtet. Es wurden keine neuen Sicherheitsbedenken bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz bei chronischer Hämodialyse, die Emtricitabin und Tenofoviralfenamid in Kombination mit Elvitegravir und Cobicistat als Fixkombinationstablette erhielten, identifiziert (siehe Abschnitt 4.8).

Es liegen keine pharmakokinetischen Daten zu Emtricitabin oder Tenofoviralfenamid bei Patienten mit terminaler Nierenin-

suffizienz (geschätzte CrCl < 15 ml/min) vor, die keine chronische Hämodialyse erhalten. Die Sicherheit von Emtricitabin und Tenofoviralfenamid bei diesen Patienten ist nicht erwiesen.

Leberfunktionsstörung

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Emtricitabin wurden nicht bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung geprüft, allerdings wird Emtricitabin nicht wesentlich durch Leberenzyme metabolisiert, sodass die Auswirkungen einer Leberfunktionsstörung begrenzt sein dürften.

Klinisch bedeutsame Veränderungen der Pharmakokinetik von Tenofoviralfenamid oder seines Metaboliten Tenofovir wurden bei Patienten mit leichter oder mittelgradiger Leberfunktionsstörung nicht beobachtet. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung sind die Gesamt-Plasmakonzentrationen von Tenofoviralfenamid und Tenofovir niedriger als bei Probanden mit normaler Leberfunktion. Die unter Berücksichtigung der Proteinbindung korrigierten Plasmakonzentrationen von ungebundenem (freiem) Tenofoviralfenamid bei schwerer Leberfunktionsstörung und normaler Leberfunktion sind ähnlich.

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

Die Pharmakokinetik von Emtricitabin und Tenofoviralfenamid wurde bei Patienten mit Koinfektion mit HBV und/oder HCV nicht vollständig untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

In präklinischen Studien zu Tenofoviralfenamid bei Ratten und Hunden erwiesen sich Knochen und Nieren als primäre Zielorgane für Toxizität. Knochentoxizität wurde in Form von verringerter Knochendichte bei Ratten und Hunden festgestellt; die Tenofovir-Ex-

Tabelle 7: Pharmakokinetik von Emtricitabin und Tenofoviralfenamid bei nicht mit einer antiretroviralen Therapie vorbehandelten Jugendlichen und Erwachsenen

	Jugendliche			Erwachsene		
	FTC ^a	TAF ^b	TFV ^b	FTC ^a	TAF ^c	TFV ^c
AUC_{tau} (ng · h/ml)	14.424,4 (23,9)	242,8 (57,8)	275,8 (18,4)	11.714,1 (16,6)	206,4 (71,8)	292,6 (27,4)
C_{max} (ng/ml)	2.265,0 (22,5)	121,7 (46,2)	14,6 (20,0)	2.056,3 (20,2)	162,2 (51,1)	15,2 (26,1)
C_{tau} (ng/ml)	102,4 (38,9) ^b	n. z.	10,0 (19,6)	95,2 (46,7)	n. z.	10,6 (28,5)

E/C/F/TAF = Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamidfumarat

FTC = Emtricitabin; TAF = Tenofoviralfenamidfumarat; TFV = Tenofovir

n. z. = nicht zutreffend

Angaben als Mittelwert (%VK)

^a n = 24 Jugendliche (GS-US-292-0106); n = 19 Erwachsene (GS-US-292-0102)

^b n = 23 Jugendliche (GS-US-292-0106, populationspharmakokinetische Analyse)

^c n = 539 (TAF) bzw. 841 (TFV) Erwachsene (GS-US-292-0111 und GS-US-292-0104, populationspharmakokinetische Analyse)

positionen lagen hierbei mindestens um das 4-Fache höher als nach Einnahme von Descovy zu erwarten ist. Bei einer Tenofovirafenamid- bzw. Tenofovir-Exposition von ungefähr dem 4- bzw. 17-Fachen der erwarteten Expositionen nach einer Verabreichung von Descovy trat in Augen von Hunden eine minimale Infiltration von Histiozyten auf.

Tenofovirafenamid zeigte in konventionellen Genotoxizitätstests keine mutagene oder klastogene Aktivität.

Da Ratten und Mäuse nach der Gabe von Tenofovirafenamid eine geringere Tenofovir-Exposition aufweisen als bei Tenofoviridisoproxilfumarat, beschränkten sich die Karzinogenitätsstudien sowie eine peri-/postnatale Untersuchung bei Ratten lediglich auf Tenofoviridisoproxilfumarat. Basierend auf den konventionellen Studien zum kanzerogenen Potential und zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität lassen die Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Studien zur Reproduktionstoxizität an Ratten und Kaninchen zeigten keine Auswirkungen auf das Paarungsverhalten, Fertilitäts-, Schwangerschafts- oder fetale Parameter. In einer peri-/postnatalen Studie mit Tenofoviridisoproxilfumarat allerdings waren in maternal-toxischen Dosierungen die Lebensfähigkeit und das Gewicht der Jungtiere verringert.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Descovy 200 mg/10 mg Filmtabletten

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

Filmüberzug

Poly(vinylalkohol)
Titandioxid
Macrogol 3350
Talkum
Eisen(II,III)-oxid (E172)

Descovy 200 mg/25 mg Filmtabletten

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

Filmüberzug

Poly(vinylalkohol)
Titandioxid
Macrogol 3350
Talkum
Indigocarmin-Aluminiumsalz (E132)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Flasche aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit kindergesichertem Schraubverschluss aus Polypropylen, mit induktionsaktivierter Aluminiumfolienauskleidung, die 30 Filmtabletten enthält. Jede Flasche enthält Silicagel-Trockenmittel und Polyester-Füllmaterial.

Die folgenden Packungsgrößen sind verfügbar: Umkartons mit 1 Flasche, die 30 Filmtabletten enthält, und Umkartons mit 60 (2 Flaschen mit je 30) und 90 (3 Flaschen mit je 30) Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Descovy 200 mg/10 mg Filmtabletten

EU/1/16/1099/001
EU/1/16/1099/002
EU/1/16/1099/005

Descovy 200 mg/25 mg Filmtabletten

EU/1/16/1099/003
EU/1/16/1099/004
EU/1/16/1099/006

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

21. April 2016

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 11. Februar 2021

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2021

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

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

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt