

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

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

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg

Descovy sollte wie in Tabelle 1 gezeigt eingenommen werden.

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

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

Descovy-Dosis	Dritter Wirkstoff des HIV-Therapieprogramms (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.

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 nicht erforderlich.

Bei Patienten mit einer geschätzten CrCl < 30 ml/min sollte keine Therapie mit Descovy eingeleitet werden, da zur Anwendung von Descovy bei dieser Patientenpopulation nur begrenzte Daten vorliegen (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Descovy sollte bei Patienten, bei denen die geschätzte CrCl während der Behandlung unter 30 ml/min fällt, abgesetzt werden (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Leberfunktionsstörung

Eine Dosisanpassung von Descovy 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 Descovy nicht untersucht; deshalb wird die Anwendung von Descovy bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

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

Descovy sollte einmal täglich unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2). Die Filmtablette darf nicht zerkaut, zerkleinert oder geteilt werden.

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 Richtlinien 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, aber seine klinische Wirksamkeit gegen dieses Virus wird derzeit noch untersucht und ist noch nicht vollständig erwiesen.

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 für mehrere Monate nach Beendigung der Behandlung sorgfältig klinisch und durch Labortests überwacht werden.

Descovy darf nicht gleichzeitig mit Arzneimitteln angewendet werden, die Tenofovir-disoproxil (als Fumarat), Lamivudin oder Adefovirdipivoxil enthalten und zur Behandlung einer HBV-Infektion eingesetzt 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-Therapierichtlinien 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, die mit einer antiretroviralen Kombinationstherapie, auch mit Emtricitabin, behandelt wurden, ist über das Auftreten eines Immun-Reaktivierungs-Syndroms berichtet worden. 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) 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.

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 Tenofoviridisoproxilfumarat 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-Analogon verabreicht 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 Tenofoviralfenamid kann nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 5.3).

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), Boceprevir, Telaprevir, 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 Tenofoviridisoproxil (als Fumarat), Emtricitabin, Lamivudin oder Adefovirdipivoxil enthalten.

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 Tenofoviridisoproxil (als Fumarat), 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.

Tenofoviralfenamid

Tenofoviralfenamid 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-Aktivität und BCRP ausüben, können auch die Resorption von Tenofoviralfenamid beeinflussen. Es ist zu erwarten, dass Arzneimittel, die die P-gp-Aktivität induzieren (z. B. Rifampicin, Rifabutin, Carbamazepin, Phenobarbital), die Resorption von Tenofoviralfenamid vermindern und so die Plasmakonzentration von Tenofoviralfenamid senken, was zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung von Descovy und zur Resistenzentwicklung führen kann. Bei der gleichzeitigen Anwendung von Descovy mit anderen Arzneimitteln, die P-gp hemmen (z. B. Cobicistat, Ritonavir, Ciclosporin), ist zu erwarten, dass Resorption und Plasmakon-

zentration von Tenofoviralfenamid erhöht sind. Es ist nicht bekannt, ob die gleichzeitige Anwendung von Descovy und Xanthinoxidasehemmern (z. B. Febuxostat) die systemische Exposition gegenüber Tenofovir erhöhen würde.

Tenofoviralfenamid ist *in vitro* kein Inhibitor von CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 oder CYP2D6. Es ist *in vivo* kein Inhibitor von CYP3A4. 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.

fenamid im Körper kann durch die Aktivität von OATP1B1 und OATP1B3 beeinflusst werden.

Weitere Wechselwirkungen

Tenofoviralfenamid ist *in vitro* kein Inhibitor der humanen Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase (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.

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		
Boceprevir Telaprevir	Wechselwirkungen wurden mit keinem der beiden Wirkstoffe von Descovy untersucht.	Die gleichzeitige Anwendung von Boceprevir oder Telaprevir kann potentiell die intrazelluläre Aktivierung und klinische antivirale Wirksamkeit von Tenofoviralfenamid beeinträchtigen. Daher wird die gleichzeitige Anwendung von Descovy und Boceprevir oder Telaprevir nicht empfohlen.
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).

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten ¹	Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentration. Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min} ²	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Descovy
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).
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.

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten ¹	Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentration. Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min} ²	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Descovy
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.
ANTIRETROVIRALE ARZNEIMITTEL		
Andere antiretrovirale Arzneimittel gegen HIV		
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.

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.
SEDATIVA/HYPNOTIKA		
Oral verabreichtes Midazolam (2,5 mg einmal täglich), 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 verabreichtes Midazolam (einmal täglich), 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.

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 gesundheits-

schädliche Wirkungen in Bezug auf Fertilitätsparameter, Schwangerschaft oder fetale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3).

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 Auswirkungen 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

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 insgesamt 2.832 HIV-1-infizierte Patienten Arzneimittel erhielten, die Emtri-

citabin und Tenofoviralfenamid enthielten. In klinischen Studien mit 866 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 96 Wochen erhielten, waren die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen Diarrhoe (7 %), Übelkeit (10 %) 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 (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10) und gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100).

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Immun-Reaktivierungs-Syndrom

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Munddefekt 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) 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 96 im Vergleich zu Studienbeginn im Nüchternzustand Erhöhungen der Lipidparameter Gesamtcholesterin, direkt gemessenes, an Lipoproteine niedriger Dichte (LDL) oder hoher Dichte (HDL) gebundenes Cholesterin sowie der Triglyzeride beobachtet. Der mediane Anstieg dieser Parameter in Woche 96 im Ver-

gleich zu Studienbeginn war in der E/C/F/TAF-Gruppe größer als in der mit Elvitegravir 150 mg/Cobicistat 150 mg/Emtricitabin 200 mg/Tenofoviridisoproxil (als Fumarat) 245 mg (E/C/F/TDF) behandelten Gruppe (p < 0,001 für den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen beim Gesamtcholesterin, direkt gemessenem LDL- und HDL-Cholesterin sowie bei den Triglyzeriden, jeweils im Nüchternzustand). Die mediane (Q1, Q3) Veränderung des Verhältnisses von Gesamtcholesterin zu HDL-Cholesterin in Woche 96 im Vergleich zu Studienbeginn betrug in der E/C/F/TAF-Gruppe 0,1 (- 0,3, 0,7) und 0,0 (- 0,4, 0,5) in der E/C/F/TDF-Gruppe (p < 0,001 für den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen).

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 96 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 geschätzte 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).

Patienten mit HIV- und HBV-Koinfektion

Die Sicherheit von Emtricitabin und Tenofoviralfenamid in Kombination mit Elvitegravir und Cobicistat als Fixkombinationstablette wurde bei ca. 70 Patienten mit HIV/HBV-Koinfektion, die wegen ihrer HIV-Infektion behan-

Tabelle 3: Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen¹

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

¹ Mit Ausnahme von Angioödem und Anämie (siehe Fußnoten 2 und 3) 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 96 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 gemeldet, wurde jedoch nicht in randomisierten, kontrollierten klinischen Studien, in denen Emtricitabin bei HIV-infizierten Erwachsenen oder Kindern untersucht wurde, beobachtet. Die Häufigkeitskategorie „Gelegentlich“ ist eine Schätzung anhand von statistischen Berechnungen, die auf der Gesamtzahl der Patienten basieren, die in diesen klinischen Studien mit Emtricitabin behandelt wurden (n = 1.563).

delt wurden, in einer offenen klinischen Studie (GS-US-292-1249) untersucht. Auf der Grundlage dieser begrenzten Erfahrungen scheint das Sicherheitsprofil von Descovy bei Patienten mit HIV/HBV-Koinfektion vergleichbar zu sein 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 einen nukleosidischen 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 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 Tenofoviridiphosphat phosphoryliert. Tenofoviridiphosphat 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 (EC_{50}) für Emtricitabin lagen im Bereich von 0,0013 bis 0,64 μ M. In Zellkulturen zeigte Emtricitabin antivirale Aktivität gegen die HIV-1-Subtypen A, B, C, D, E, F und G (EC_{50} -Werte im Bereich von 0,007 bis 0,075 μ M) und stammspezifische Aktivität gegen HIV-2 (EC_{50} -Werte im Bereich von 0,007 bis 1,5 μ M).

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 EC_{50} -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 (EC_{50} -Werte im Bereich von 0,10 bis 12,0 nM) sowie stammspezifische Aktivität gegen HIV-2 (EC_{50} -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 96 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 96 wurde bei 10 von 19 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 (10 von 866 Patienten [1,2 %]), im Vergleich zu 8 von 16 Isolaten nach Therapieversagen aus der E/C/F/TDF-Gruppe (8 von 867 Patienten [0,9 %]). In der E/C/F/TAF-Gruppe lagen folgende Mutationen vor: M184V/I (n = 9) 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 8 Patienten mit Resistenzentwicklung in der E/C/F/TDF-Gruppe zeigten folgende Mutationen: M184V/I (n = 6) und K65R/N (n = 3) in der RT und E92E/Q (n = 2) und Q148R (n = 2) sowie N155H/S (n = 2) in der Integrase. Alle HIV-1-Isolate von den Patienten beider Behandlungsgruppen, die Resistenzmutationen gegenüber Elvitegravir in der Integrase aufwiesen, zeigten außerdem Resistenzmutationen gegenüber Emtricitabin in der RT.

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-Doppelinsertionsmutation 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 Studienbe-

ginn 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 erfüllte bei der Senkung der HIV-1-RNA-Last auf < 50 Kopien/ml die Kriterien der Nichtunterlegenheit gegenüber E/C/F/TDF. Die gepoolten Behandlungsergebnisse nach 48 und 96 Wochen sind in Tabelle 4 aufgeführt.

Tabelle 4: Gepoolte virologische Ergebnisse der Studien GS-US-292-0104 und GS-US-292-0111 nach 48 und 96 Wochen^{a,b}

	Woche 48		Woche 96	
	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 %	87 %	85 %
Unterschied zwischen Behandlungsgruppen	2,0 % (95 %-KI: – 0,7 % bis 4,7 %)		1,5 % (95 %-KI: – 1,8 % bis 4,8 %)	
HIV-1-RNA ≥ 50 Kopien/ml^c	4 %	4 %	5 %	4 %
Keine virologischen Daten im Woche-48- oder Woche-96-Fenster	4 %	6 %	9 %	11 %
Studienmedikation wegen unerwünschter Ereignisse oder Tod abgesetzt ^d	1 %	2 %	1 %	2 %
Studienmedikation aus anderen Gründen abgesetzt und letzter verfügbarer HIV-1-RNA-Wert < 50 Kopien/ml ^e	2 %	4 %	6 %	7 %
Keine Daten aus dem Zeitfenster, aber weiter unter Studienmedikation	1 %	< 1 %	2 %	1 %
Anteil (%) der Patienten mit HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml nach Untergruppen				
Alter				
< 50 Jahre	716/777 (92 %)	680/753 (90 %)	668/777 (86 %)	639/753 (85 %)
≥ 50 Jahre	84/89 (94 %)	104/114 (91 %)	82/89 (92 %)	100/114 (88 %)
Geschlecht				
Männlich	674/733 (92 %)	673/740 (91 %)	635/733 (87 %)	631/740 (85 %)
Weiblich	126/133 (95 %)	111/127 (87 %)	115/133 (87 %)	108/127 (85 %)
Ethnische Abstammung				
Farbig	197/223 (88 %)	177/213 (83 %)	173/223 (78 %)	168/213 (79 %)
Nicht farbig	603/643 (94 %)	607/654 (93 %)	577/643 (90 %)	571/654 (87 %)
Viruslast zu Studienbeginn				
≤ 100.000 Kopien/ml	629/670 (94 %)	610/672 (91 %)	587/670 (88 %)	573/672 (85 %)
> 100.000 Kopien/ml	171/196 (87 %)	174/195 (89 %)	163/196 (83 %)	166/195 (85 %)
CD4-Zellzahl zu Studienbeginn				
< 200 Zellen/mm ³	96/112 (86 %)	104/117 (89 %)	93/112 (83 %)	97/117 (83 %)
≥ 200 Zellen/mm ³	703/753 (93 %)	680/750 (91 %)	657/753 (87 %)	642/750 (86 %)
HIV-1-RNA < 20 Kopien/ml	84,4 %	84,0 %	81,5 %	80,2 %
Unterschied zwischen Behandlungsgruppen	0,4 % (95 %-KI: – 3,0 % bis 3,8 %)		1,5 % (95 %-KI: – 2,2 % bis 5,2 %)	

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

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

^a Das Woche-48-Zeitfenster reicht von Tag 294 bis Tag 377 (einschließlich); das Woche-96-Zeitfenster reicht von Tag 630 bis Tag 713 (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-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.

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 96 Wochen 280 Zellen/mm³ bei den mit E/C/F/TAF behandelten Patienten und 266 Zellen/mm³ bei den mit E/C/F/TDF behandelten Patienten (p = 0,14).

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 sind in Tabelle 6 auf Seite 11 dargestellt.

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). 96 Wochen nach der Umstellung auf Emtricitabin und Tenofoviralfenamid in Kombination mit Elvitegravir und Cobicistat als Fixkombinationstablette hatten 88,4 % (214/242 Patienten) weiterhin einen HIV-1-RNA-Wert von < 50 Kopien/ml.

Veränderungen der Werte der Knochendichtemessung

In Studien mit nicht vorbehandelten Patienten ging die Behandlung mit Emtricitabin und Tenofoviralfenamid in Kombination mit Elvitegravir und Cobicistat (über 96 Wochen) oder Darunavir und Cobicistat (über 48 Wochen) als Fixkombinationstablette, im Vergleich zu E/C/F/TDF oder Darunavir, Cobicistat, Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat, mit einer geringeren Verminderung der Knochendichte (gemessen mittels Dual-Röntgen-Absorptiometrie[DXA]-Analyse von Hüftknochen und Lendenwirbelsäule) einher. Geringe Verbesserungen der Knochendichte wurden 48

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/ Tenofoviridisoproxilfumarat (n = 50)	D/C/F/TAF (n = 103)	Darunavir, Cobicistat und Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxilfumarat (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/Tenofoviralfenamid

^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 in Woche 48^a

	Emtricitabin + Tenofoviralfenamid enthaltenes Behandlungsregime (n = 333)	Behandlungsregime zu Studienbeginn (n = 330)
HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml	94 %	93 %
Unterschied zwischen Behandlungsgruppen	1,3 % (95 %-KI: - 2,5 bis 5,1 %)	
HIV-1-RNA ≥ 50 Kopien/ml^b	< 1 %	2 %
Keine virologischen Daten im Woche-48-Fenster	5 %	5 %
Studienmedikation wegen UE oder Tod abgesetzt ^c	2 %	1 %
Studienmedikation aus anderen Gründen abgesetzt und letzter verfügbarer HIV-1-RNA-Wert < 50 Kopien/ml ^d	3 %	5 %
Keine Daten aus dem Zeitfenster, aber weiter unter Studienmedikation	< 1 %	0
Anteil (%) der Patienten mit HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml nach vorherigem Therapieregime		
Geboosterte PI	142/155 (91,6 %)	140/151 (92,7 %)
Andere dritte Wirkstoffe	172/178 (96,6 %)	167/179 (93,3 %)

PI = Proteaseinhibitor

^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.

Wochen nach der Umstellung von einem TDF-haltigen Behandlungsregime auf ein Emtricitabin und Tenofoviralfenamid enthaltendes Regime festgestellt, verglichen mit der Beibehaltung des TDF-haltigen Behandlungsregimes.

Veränderungen der Werte der Nierenfunktion

In Studien mit nicht vorbehandelten Patienten ging die Behandlung mit Emtricitabin und Tenofoviralfenamid in Kombination mit Elvitegravir und Cobicistat (über 96 Wochen) oder Darunavir und Cobicistat (über 48 Wochen) als Fixkombinationstablette im Vergleich zu E/C/F/TDF oder Darunavir und Cobicistat und Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat mit einer geringeren Auswirkung auf die renalen Sicherheitsparameter (gemessen mittels eGFR_{CG}, Protein-Kreatinin-Quotient im Urin und Albumin-Kreatinin-Quotient im Urin) einher (siehe auch Abschnitt 4.4).

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 un-

tersucht, 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 log₁₀ Kopien/ml, die mediane CD4-Zellzahl bei 456 Zellen/mm³ (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/mm³. 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 Spitzen-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 ± SA) von Emtricitabin im Steady-State (C_{max}) 1,8 ± 0,7 µg/ml und die Fläche unter der Plasmaspiegel-Zeit-Kurve über ein 24-stündiges Dosierungsintervall (AUC) 10,0 ± 3,1 µg · 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 ± SD) im Sättigungszustand nach Gabe einer Einzeldosis von 25 mg Tenofoviralfenamid verabreicht als Descovy betrug 0,21 ± 0,13 µg/ml bzw. 0,25 ± 0,11 µg · 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 ± 0,10 µg/ml bzw. 0,25 ± 0,08 µg · h/ml.

Verglichen mit dem Nüchternzustand führte die Gabe von Tenofoviralfenamid zusammen mit einer fettreichen Mahlzeit (~ 800 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 µg/ml *in vitro* konzentrationsunabhängig bei < 4 %. Mit Erreichen des Spitzen-Plasmaspiegels betrug das mittlere Verhältnis der Wirkstoffkonzentrationen in Plasma und Blut ~ 1,0 und in Sperma und Plasma ~ 4,0.

Die Bindung von Tenofovir an humane Plasmaproteine beträgt *in vitro* < 0,7 % und ist im Bereich von 0,01 - 25 µg/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 (~ 86 %) und den Fäzes (~ 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 (~ 9 % der Dosis) sowie die Konjugation mit Glucuronsäure zum 2'-O-Glucuronid (~ 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 Tenofovidisoproxil (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 Nebenabbauweg; < 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 aus dem Körper erfolgt über die Nieren sowohl mittels glomerulärer Filtration als auch durch aktive tubuläre Sekretion.

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 Elvitegravir 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 > 15 aber < 30 ml/min) wurden in Studien zu Tenofoviralfenamid keine klinisch bedeutsamen Unterschiede hinsichtlich der Pharmakokinetik von Tenofoviralfenamid oder Tenofovir festgestellt. Pharmakokinetische Daten zu Tenofoviralfenamid bei Patienten mit einer geschätzten CrCl < 15 ml/min liegen nicht vor. Die mittlere systemische Exposition von Emtricitabin war bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (CrCl < 30 ml/min)

(33,7 µg · h/ml) höher als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion (11,8 µg · h/ml).

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 Tenofovir wurden bei Patienten mit leichter bis mittelgradiger Leberfunktionsstörung nicht beobachtet, und bei Patienten mit leichter bis mittelgradiger Leberfunktionsstörung ist keine Anpassung der Dosierung von Tenofoviralfenamid erforderlich. Der Einfluss einer schweren Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) auf die Pharmakokinetik von Tenofoviralfenamid wurde bisher nicht untersucht.

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

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)

und Hunden festgestellt; die Tenofovir-Expositionen lagen hierbei mindestens um das 4-Fache höher als nach Einnahme von Descovy zu erwarten ist. Bei einer Tenofovir-alafenamid- 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.

Tenofovir-alafenamid zeigte in konventionellen Genotoxizitätstests keine mutagene oder klastogene Aktivität.

Da Ratten und Mäuse nach der Gabe von Tenofovir-alafenamid 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

2 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 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 International Ltd.
Cambridge
CB21 6GT
Vereinigtes Königreich

7a. Parallel vertrieben und umgepackt:

kohlpharma GmbH
Im Holzhau 8
66663 Merzig

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Descovy 200 mg/10 mg Filmtabletten

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

Descovy 200 mg/25 mg Filmtabletten

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
21. April 2016

10. STAND DER INFORMATION

September 2016

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

[®] Descovy ist eine eingetragene Marke der Gilead Sciences UC