▼ 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.

Descovy 200 mg/10 mg Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Tablette enthält 200 mg Emtricitabin und Tenofoviralafenamidfumarat, entsprechend 10 mg Tenofoviralafenamid.

3. Darreichungsform

Filmtablette.

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

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.

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.

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 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 keine 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 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. Tenofoviralafenamid 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 Tenofovirdisoproxil (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

Für Nukleosid- und Nukleotid-Analoga wurde in vitro und in vivo nachgewiesen, dass sie mitochondriale Schädigungen unterschiedlichen Ausmaßes verursachen. Es liegen Berichte über mitochondriale Funktionsstörungen bei HIV-negativen Kleinkindern vor, die in utero und/oder postnatal gegenüber Nukleosid-Analoga exponiert waren. Die hauptsächlich berichteten Nebenwirkungen waren hämatologische Störungen (Anämie, Neutropenie) und Stoffwechselstörungen (Hyperlaktatämie, erhöhte Serum-Lipase-Werte). Diese Ereignisse sind oft vorübergehend. Über einige spät auftretende neurologische Störungen (Hypertonus, Konvulsionen, Verhaltensänderungen) wurde berichtet. Ob diese neurologischen Störungen vorübergehend oder bleibend sind, ist derzeit nicht bekannt. Alle Kinder, die in utero gegenüber Nukleosid- bzw. Nukleotid-Analoga exponiert waren, auch HIV-negative Kinder, sollen klinisch und anhand von Laborparametern nachuntersucht und im Falle von relevanten Anzeichen oder Symptomen vollständig auf mögliche mitochondriale Funktionsstörungen hin untersucht 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 Tenofovirdisoproxilfumarat 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 Gelenkbeschwerden 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 Tenofoviralafenamid 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 Tenofovirdisoproxil (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 Tenofovirdisoproxil (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.
Tenofoviralafenamid
Tenofoviralafenamid 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 Tenofoviralafenamid beeinflussen. Es ist zu erwarten, dass Arzneimittel, die die P-gp-Aktivität induzieren (z. B. Rifampicin, Rifabutin, Carbamazepin, Phenobarbital), die Resorption von Tenofoviralafenamid vermindern und so die Plasmakonzentration von Tenofoviralafenamid 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 Plasmakonzentration von Tenofoviralafenamid erhöht sind. Es ist nicht bekannt, ob die gleichzeitige Anwendung von Descovy und Xanthinoxidasehemmern (z. B. Febuxostat) die systemische Exposition gegenüber Tenofovir erhöhen würde.
Tenofoviralafenamid ist in vitro kein Inhibitor von CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 oder CYP2D6. Es ist in vivo kein Inhibitor von CYP3A4. Tenofoviralafenamid ist in vitro ein Substrat von OATP1B1 und OATP1B3. Die Verteilung von Tenofoviralafenamid im Körper kann durch die Aktivität von OATP1B1 und OATP1B3 beeinflusst werden.
Weitere Wechselwirkungen
Tenofoviralafenamid ist in vitro kein Inhibitor der humanen
Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase (UGT) 1A1. Es ist nicht bekannt, ob Tenofoviralafenamid 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	***Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentration. Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C_{max}, C_{min} [1]***	***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 Tenofoviralafenamid 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 Tenofoviralafenamid 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 Tenofoviralafenamid 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 Tenofoviralafenamid 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)/ Tenofoviralafenamid (10 mg einmal täglich)[2]	Ledipasvir: AUC: ↑ 79% C_{max}: ↑ 65% C_{min}: ↑ 93% Sofosbuvir: AUC: ↑ 47% C_{max}: ↑ 29%	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-Metabolit GS-331007: AUC: ↑ 48% C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 66% Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviralafenamid: AUC: ↔ C_{max}: ↔	
Ledipasvir (90 mg einmal täglich)/ Sofosbuvir (400 mg einmal täglich), Emtricitabin (200 mg einmal täglich)/ Tenofoviralafenamid (25 mg einmal täglich)[3]	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}: ↔ Tenofoviralafenamid: 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 mg/150 mg einmal täglich)	Tenofoviralafenamid: 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), Tenofoviralafenamid (10 mg)	Tenofoviralafenamid: 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), Tenofoviralafenamid (25 mg einmal täglich)[4]	Tenofoviralafenamid: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 224%	Die empfohlene Dosis von Descovy beträgt 200/10 mg einmal täglich.

	C_{max}: ↑ 216% C_{min}: ↑ 221% Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	
Darunavir/Ritonavir (800/100 mg einmal täglich), Tenofoviralafenamid (10 mg einmal täglich)	Tenofoviralafenamid: 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.
Lopinavir/Ritonavir (800/200 mg einmal täglich), Tenofoviralafenamid (10 mg einmal täglich)	Tenofoviralafenamid: 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 Tenofoviralafenamid- 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), Tenofoviralafenamid (10 mg einmal täglich)[2]	Tenofoviralafenamid: 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), Tenofoviralafenamid (25 mg einmal täglich)	Tenofoviralafenamid: 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), Tenofoviralafenamid (40 mg ein-	Tenofoviralafenamid: AUC: ↓ 14%	Die empfohlene Dosis von Descovy beträgt 200/25 mg einmal

mal täglich)[4]	C_{max}: ↓ 22%	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 Tenofoviralafenamid- 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 Tenofoviralafenamid 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/ Tenofoviralafenamid (200 mg/25 mg einmal täglich)[4,5]	Tenofoviralafenamid: AUC: ↓ 55% C_{max}: ↓ 57% Die gleichzeitige Anwendung von Carbamazepin, das P-gp induziert, senkt die Plasmakonzentrationen von Tenofoviralafenamid, was zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung und zur Resistenzentwicklung führen kann.	Die gleichzeitige Anwendung von Descovy und Carbamazepin wird nicht empfohlen.
ANTIDEPRESSIVA		
Sertralin (50 mg einmal täglich), Tenofoviralafenamid (10 mg einmal täglich)[2]	Tenofoviralafenamid: 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 (Hypericum perforatum)	Wechselwirkungen wurden mit keinem der beiden Wirkstoffe von Descovy untersucht. Die gleichzeitige Anwendung von Johanniskraut, das P-gp induziert, kann die Plasmakonzentrationen von Tenofoviralafenamid 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 gleich-	Die empfohlene Dosis von Descovy beträgt 200/10 mg einmal täglich.

	zeitige Anwendung von Ciclosporin, einem starken P-gp-Inhibitor, die Plasmakonzentrationen von Tenofoviralafenamid erhöht.	
SEDATIVA/HYPNOTIKA		
Oral verabreichtes Midazolam (2,5 mg einmal täglich), Tenofoviralafenamid (25 mg einmal täglich) Intravenös verabreichtes Midazolam (einmal täglich), Tenofoviralafenamid (25 mg einmal täglich)	Midazolam: AUC: ↔ C_{max}: ↔ 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).

1 Soweit Daten aus Studien zu Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln vorliegen.
2 Die Studie wurde mit einer Fixkombinationstablette mit Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid durchgeführt.
3 Die Studie wurde mit einer Fixkombinationstablette mit Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralafenamid durchgeführt.
4 Die Studie wurde mit Descovy durchgeführt.
5 In dieser Studie wurde Emtricitabin/Tenofoviralafenamid 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 Tenofoviralafenamid 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 Tenofoviralafenamid ergaben keine Hinweise auf gesundheitsschädliche 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 Tenofoviralafenamid 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 Tenofoviralafenamid 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 Emtricitabin und Tenofoviralafenamid enthielten. In klinischen Studien mit 866 nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten, die Emtricitabin und Tenofoviralafenamid in Kombination mit Elvitegravir und Cobicistat als Fixkombinationstablette mit Elvitegravir 150 mg/Cobicistat 150 mg/Emtricitabin 200 mg/Tenofoviralafenamid (als Fumarat) 10 mg (E/C/F/TAF) 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).

Tabelle 3: Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen[1]

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[2,3], Pruritus
Skelettmuskulatur-, Bindegwebs- und Knochenerkrankungen	
Gelegentlich:	Arthralgie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
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 48 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).

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) 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 beiden mit Tenofoviralafenamidfumarat bzw. Tenofovirdisoproxilfumarat behandelten Gruppen wurden in Woche 48 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 48 im Vergleich zu Studienbeginn war in der E/C/F/TAF-Gruppe größer als in der mit Elvitegravir 150 mg/Cobicistat 150 mg/Emtricitabin 200 mg/Tenofovirdisoproxil (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 48 im Vergleich zu Studienbeginn betrug in der E/C/F/TAF-Gruppe 0,1 (-0,3, 0,5) und 0,0 (-0,5, 0,4) 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 Tenofoviralafenamid 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 Tenofoviralafenamid in Kombination mit Elvitegravir und Cobicistat als Fixkombinationstablette erhielten. Das Sicherheitsprofil von Emtricitabin und Tenofoviralafenamid bei Gabe mit Elvitegravir und Cobicistat war bei 50 jugendlichen Patienten vergleichbar mit dem von Er-

wachsenen (siehe Abschnitt 5.1).

Sonstige besondere Patientengruppen

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Die Sicherheit von Emtricitabin und Tenofoviralafenamid wurde über 48 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 Tenofoviralafenamid 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 Tenofoviralafenamid in Kombination mit Elvitegravir und Cobicistat als Fixkombinationstablette wurde bei ca. 70 Patienten mit HIV/HBV-Koinfektion, die wegen ihrer HIV-Infektion behandelt 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 in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

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.

Tenofoviralafenamid ist ein Nukleotid-Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NtRTI) und Phosphonamidat- Prodrug von Tenofovir (2'-Desoxyadenosinmonophosphat-Analogon). Tenofoviralafenamid dringt in die Zellen ein; aufgrund der durch Cathepsin A vermittelten Hydrolyse wird seine Stabilität im Plasma erhöht und es wird intrazellulär aktiviert, wodurch Tenofoviralafenamid zur Anreicherung von Tenofovir in mononukleären Zellen des peripheren Blutes (PBMC; peripheral blood mononuclear cells) oder HIV-Zielzellen einschließlich Lymphozyten und Makrophagen effizienter als Tenofovirdisoproxilfumarat ist. Anschließend wird das intrazelluläre Tenofovir zum pharmakologisch aktiven Metaboliten Tenofovirdiphosphat phosphoryliert. Tenofovirdiphosphat 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 Tenofoviralafenamid haben in Zellkultur synergistische antivirale Aktivität gezeigt. Bei der Kombination von Emtricitabin oder Tenofoviralafenamid 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 µM.

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 µM) und stammspezifische Aktivität gegen HIV-2 (EC_{50}-Werte im Bereich von 0,007 bis 1,5 µM).

Die antivirale Wirkung von Tenofoviralafenamid 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 Tenofoviralafenamid lagen im Bereich von 2,0 bis 14,7 nM. In Zellkulturen zeigte Tenofoviralafenamid 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 Tenofoviralafenamid 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 Studien GS-US-292-0104, GS-US-292-0111 und GS-US-292-0102 Emtricitabin und Tenofoviralafenamid (10 mg) in Kombination mit Elvitegravir und Cobicistat als Fixkombinationstablette erhielten, erfolgte bei bestätigtem virologischem Versagen, in Woche 48 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 48 wurde bei 7 von 14 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-, Tenofoviralafenamid- oder Elvitegravir-Resistenz assoziierter Mutationen festgestellt (7 von 978 Patienten [0,7%]), im Vergleich zu 7 von 15 Isolaten nach Therapieversagen aus der E/C/F/TDF-Gruppe (7 von 925 Patienten [0,8%]). In der E/C/F/TAF-Gruppe lagen folgende Mutationen vor: M184V/I (n = 7) und K65R (n = 1) in der RT und T66T/A/I/V (n = 2), E92Q (n = 2), Q148Q/R (n = 1) und N155H (n = 1) in der Integrase. In der E/C/F/TDF-Gruppe waren folgende Mutationen aufgetreten: M184V/I (n = 7) und K65R (n = 2) in der RT und E92E/Q (n = 3) und Q148R (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 Tenofoviralafenamid.

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 Tenofoviralafenamid 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 Tenofoviralafenamid 10 mg einmal täglich (n = 866) oder Emtricitabin 200 mg plus Tenofovirdisoproxil (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 $\log_{10}$ 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/mm^3 (Spanne: 0–1.360), 13% hatten eine CD4-Zellzahl < 200 Zellen/mm^3.

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 Wochen sind in Tabelle 4 aufgeführt.

Tabelle 4: Gepoolte virologische Ergebnisse der Studien GS-US-292-0104 und GS-US-292-0111 nach 48 Wochen[a,b]

	E/C/F/TAF (n = 866)	***E/C/F/TDF[e] (n = 867)***
HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml	92%	90%
Unterschied zwischen Behandlungsgruppen	2,0% (95%-KI: -0,7% bis 4,7%)	
HIV-1-RNA ≥ 50 Kopien/ml[c]	4%	4%
Keine virologischen Daten im Woche-48-Fenster	4%	6%
Studienmedikation wegen unerwünschter Er-	1%	2%

eignisse oder Tod abgesetzt[d]		
Studienmedikation aus anderen Gründen abgesetzt und letzter verfügbarer HIV-1- RNA-Wert < 50 Kopien/ml[e]	2%	4%
Keine Daten aus dem Zeitfenster, aber weiter unter Studienmedikation	1%	< 1%
Anteil (%) der Patienten mit HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml nach Untergruppen		
Alter < 50 Jahre ≥ 50 Jahre	 716/777 (92%) 84/89 (94%)	 680/753 (90%) 104/114 (91%)
Geschlecht Männlich Weiblich	 674/733 (92%) 126/133 (95%)	 673/740 (91%) 111/127 (87%)
Ethnische Abstammung Farbig Nicht farbig	 197/223 (88%) 603/643 (94%)	 177/213 (83%) 607/654 (93%)
Viruslast zu Studienbeginn ≤ 100.000 Kopien/ml > 100.000 Kopien/ml	 629/670 (94%) 171/196 (87%)	 610/672 (91%) 174/195 (89%)
CD4-Zellzahl zu Studienbeginn < 200 Zellen/mm^3 ≥ 200 Zellen/mm^3	 96/112 (86%) 703/753 (93%)	 104/117 (89%) 680/750 (91%)
HIV-1-RNA < 20 Kopien/ml	84,4%	84,0%
Unterschied zwischen Behandlungsgruppen	0,4% (95%-KI: -3,0% bis 3,8%)	

E/C/F/TAF = Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid
E/C/F/TDF = Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxilfumarat

[a] Das Woche-48-Zeitfenster reicht von Tag 294 bis Tag 377 (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-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 nach 48 Wochen betrug 230 Zellen/mm^3 bei den Patienten, die Emtricitabin und Tenofoviralafenamid erhielten, und 211 Zellen/mm^3 bei den Patienten, die Emtricitabin und Tenofovirdisoproxilfumarat erhielten (p = 0,024).

Die klinische Wirksamkeit von Descovy bei nicht vorbehandelten Patienten wurde auch in einer Studie mit Emtricitabin und Tenofoviralafenamid (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/Tenofovirdisoproxilfumarat 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.

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/Tenofovirdisoproxilfumarat (n = 50)***	***D/C/F/TAF (n = 103)***	***Darunavir, Cobicistat und Emtricitabin/Tenofovirdisoproxilfumarat (n = 50)***
HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml	75%	74%	77%	***84%***
Unterschied zwischen Behandlungsgruppen	3,3% (95%-KI: -11,4% bis 18,1%)			

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%)			

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.

HIV-1-infizierte virologisch supprimierte Patienten

In der Studie GS-US-311-1089 wurden die Wirksamkeit und Sicherheit der Therapieumstellung von Emtricitabin/Tenofovirdisoproxilfumarat 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 Tenofoviralafenamid 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/Tenofovirdisoproxilfumarat 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/Tenofovirdisoproxilfumarat in Kombination mit einem geboosterten PI und 54% der Patienten erhielten Emtricitabin/Tenofovirdisoproxilfumarat in Kombination mit einem nicht geboosterten dritten Wirkstoff.

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

Tabelle 6: Virologische Ergebnisse der Studie GS-US-311-1089 in Woche 48[a]

	Emtricitabin + Tenofoviralafenamid enthaltendes 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.

HIV-1-infizierte Patienten mit leichter bis mittelgradiger Nierenfunktionsstörung

In der Studie GS-US-292-0112 wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Emtricitabin und Tenofoviralafenamid 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 Tenofoviralafenamid (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/mm^3 (Spanne: 126-1.813). 48 Wochen nach der Umstellung auf Emtricitabin und Tenofoviralafenamid in Kombination mit Elvitegravir und Cobicistat als Fixkombinationstablette hatten 92% (222/242 Patienten) weiterhin einen HIV-1-RNA- Wert von < 50 Kopien/ml. Bei drei Patienten kam es bis Woche 48 zu einem virologischen Versagen.

Veränderungen der Werte der Knochendichtemessung

In Studien mit nicht vorbehandelten Patienten ging die Behandlung mit Emtricitabin und Tenofoviralafenamid in Kombination mit Elvitegravir und Cobicistat oder Darunavir und Cobicistat als Fixkombinationstablette, im Vergleich zu E/C/F/TDF oder Darunavir, Cobicistat, Emtricitabin und Tenofovirdisoproxilfumarat nach 48-wöchiger Behandlung, mit einer geringeren Verminderung der Knochendichte (gemessen mittels Dual-Röntgen-Absorptiometrie[DXA]-Analyse von Hüftknochen und Lendenwirbelsäule) einher. Geringe Verbesserungen der Knochendichte wurden 48 Wochen nach der Umstellung von einem TDF-haltigen Behandlungsregime auf ein Emtricitabin und Tenofoviralafenamid 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 Tenofoviralafenamid in Kombination mit Elvitegravir und Cobicistat oder Darunavir und Cobicistat als Fixkombinationstablette im Vergleich zu E/C/F/TDF oder Darunavir und Cobicistat und Emtricitabin/Tenofovirdisoproxilfumarat nach 48-wöchiger Behandlung 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 Tenofoviralafenamid in einer offenen Studie bei 50 HIV-1-infizierten, nicht vorbehandelten Jugendlichen untersucht, die Emtricitabin und Tenofoviralafenamid (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 farbig. Zu Studienbeginn lag der mediane HIV-1-RNA- Wert im Plasma bei 4,7 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 bei 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 Tenofoviralafenamid 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 Tenofoviralafenamid 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 Tenofoviralafenamid 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 Tenofoviralafenamid zusammen mit einer fettreichen Mahlzeit (~800 kcal, 50% Fett) zu einer Abnahme der C_{max} von Tenofoviralafenamid (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 Tenofoviralafenamid 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 [^{14}C]-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 Tenofoviralafenamid beim Menschen und macht > 80% einer oralen Dosis aus. In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Tenofoviralafenamid 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 Tenofoviralafenamid intrazellulär zu Tenofovir (Hauptmetabolit) hydrolysiert, welches zum aktiven Metaboliten Tenofovirdiphosphat phosphoryliert wird. In klinischen Studien am Menschen führte eine orale Dosis von 10 mg Tenofoviralafenamid (in Kombination mit Emtricitabin, Elvitegravir und Cobicistat) zu einer > 4-fach höheren Konzentration von Tenofovirdiphosphat in PBMC sowie zu einer > 90% geringeren Plasmakonzentration von Tenofovir als eine orale Dosis von 245 mg Tenofovirdisoproxil (als Fumarat) (in Kombination mit Emtricitabin, Elvitegravir und Cobicistat).

In vitro wird Tenofoviralafenamid nicht durch CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 oder CYP2D6 metabolisiert. Tenofoviralafenamid wird geringfügig durch CYP3A4 metabolisiert. Bei gleichzeitiger Sondengabe des mäßig starken CYP3A-Induktors Efavirenz veränderte sich die Tenofoviralafenamid-Exposition nicht signifikant. Nach Anwendung von Tenofoviralafenamid zeigte die [^{14}C]-Radioaktivität im Plasma ein zeitabhängiges Profil mit Tenofoviralafenamid 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 Tenofoviralafenamid ist ein Nebenabbauweg; < 1% der Dosis wird mit dem Urin ausgeschieden. Tenofoviralafenamid wird hauptsächlich nach Verstoffwechselung zu Tenofovir eliminiert. Tenofoviralafenamid 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 Tenofoviralafenamid festgestellt.
Kinder und Jugendliche
Bei 24 Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren, die in der Studie GS-US-292-0106 Emtricitabin und Tenofoviralafenamid in Kombination mit Elvitegravir und Cobicistat erhielten, waren die erreichten Emtricitabin- und Tenofoviralafenamid-Expositionen (bei Anwendung in Kombination mit Elvitegravir und Cobicistat) vergleichbar mit den Expositionen, die bei nicht vorbehandelten Erwachsenen erreicht wurden (Tabelle 7).
Tabelle 7: Pharmakokinetik von Emtricitabin und Tenofoviralafenamid 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/Tenofoviralafenamidfumarat
FTC = Emtricitabin;
TAF = Tenofoviralafenamidfumarat;
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)
Nierenfunktionsstörung
Zwischen gesunden Probanden und Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (geschätzte CrCl > 15 aber < 30 ml/min) wurden in Studien zu Tenofoviralafenamid keine klinisch bedeutsamen Unterschiede hinsichtlich der Pharmakokinetik von Tenofoviralafenamid oder Tenofovir festgestellt. Pharmakokinetische Daten zu Tenofoviralafenamid 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 Tenofoviralafenamid erforderlich. Der Einfluss einer schweren Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) auf die Pharmakokinetik von Tenofoviralafenamid wurde bisher nicht untersucht.
Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Koinfektion
Die Pharmakokinetik von Emtricitabin und Tenofoviralafenamid 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 Tenofoviralafenamid 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-Expositionen lagen hierbei mindestens um das 4-Fache höher als nach Einnahme von Descovy zu erwarten ist. Bei einer Tenofoviralafenamid- 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.
Tenofoviralafenamid zeigte in konventionellen Genotoxizitätstests keine mutagene oder klastogene Aktivität.
Da Ratten und Mäuse nach der Gabe von Tenofoviralafenamid eine geringere Tenofovir-Exposition aufweisen als bei Tenofovirdisoproxilfumarat, beschränkten sich die Karzinogenitätsstudien sowie eine peri-/postnatale Untersuchung bei Ratten lediglich auf Tenofovirdisoproxilfumarat. Basierend auf den konventio-

nellen 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 Tenofovirdisoproxilfumarat allerdings waren in maternal-toxischen Dosierungen die Lebensfähigkeit und das Gewicht der Jungtiere verringert.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern
Mikrokristalline Cellulose
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)
Filmüberzug
Poly(vinylalkohol)
Titandioxid
Macrogol 3350
Talkum
Eisen(II,III)-oxid (E172)

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

8. Zulassungsnummer

EU/1/16/1099/001-002

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

21. April 2016

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.