



Viread® 204 mg Filmtabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Viread 204 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 204 mg Tenofovir-disoproxil (als Fumarat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 137 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Weiß, kapselförmige Filmtabletten mit den Abmessungen 15,4 mm x 7,3 mm. Auf der einen Seite ist „GILEAD“ und auf der anderen Seite „250“ aufgeprägt.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Viread 204 mg Filmtabletten werden in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung HIV-1-infizierter pädiatrischer Patienten im Alter von 6 bis < 12 Jahren mit einem Körpergewicht von 28 kg bis unter 35 kg angewendet, bei denen der Einsatz von First-Line-Arzneimitteln aufgrund einer Resistenz gegenüber NRTI oder aufgrund von Unverträglichkeiten ausgeschlossen ist.

Die Entscheidung für Viread zur Behandlung von antiretroviral vorbehandelten Patienten mit HIV-1-Infektion sollte auf viralen Resistenztests und/oder der Behandlungshistorie der einzelnen Patienten basieren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

Die empfohlene Dosis für HIV-1-infizierte pädiatrische Patienten im Alter von 6 bis < 12 Jahren mit einem Körpergewicht von 22 kg bis < 28 kg, die in der Lage sind, Filmtabletten zu schlucken, beträgt eine Tablette zu 204 mg einmal täglich, zu einer Mahlzeit eingenommen.

Zur Behandlung von HIV-1-infizierten pädiatrischen Patienten im Alter von 6 bis < 12 Jahren mit einem Körpergewicht von 17 kg bis < 22 kg bzw. 28 kg bis < 35 kg siehe die Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) von Viread 123 mg bzw. Viread 163 mg Filmtabletten.

Viread ist zur Behandlung HIV-1-infizierter pädiatrischer Patienten im Alter von 2 bis < 12 Jahren und einem Körpergewicht < 17 kg oder für Kinder, die Schwierigkeiten haben, Filmtabletten zu schlucken, auch als Granulat zu 33 mg/g erhältlich. Siehe dazu die Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) von Viread 33 mg/g Granulat.

Versäumte Dosis

Wenn ein Patient die Einnahme von Viread um bis zu 12 Stunden gegenüber der gewohnten Einnahmezeit versäumt, sollte er die Einnahme so bald wie möglich zu einer Mahlzeit nachholen und das gewohnte Einnahmeschema fortsetzen. Wenn ein Patient die Einnahme von Viread um mehr als 12 Stunden versäumt und es fast Zeit für die nächste Dosis ist, sollte er die versäumte Dosis nicht nachholen und einfach das gewohnte Einnahmeschema fortsetzen.

Wenn der Patient innerhalb von 1 Stunde nach der Einnahme von Viread erbricht, sollte er eine weitere Tablette einnehmen. Wenn der Patient später als 1 Stunde nach der Einnahme von Viread erbricht, ist keine weitere Dosis erforderlich.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Die Anwendung von Tenofovir-disoproxilfumarat bei pädiatrischen Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Wenn Viread 204 mg Filmtabletten bei Patienten, die mit HIV und dem Hepatitis-B-Virus (HBV) koinfiziert sind, abgesetzt werden, sollten diese Patienten engmaschig auf Anzeichen einer Exazerbation der Hepatitis hin überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tenofovir-disoproxilfumarat bei HIV-1-infizierten Kindern im Alter von unter 2 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tenofovir-disoproxilfumarat bei Kindern mit chronischer Hepatitis B im Alter von 2 bis < 12 Jahren oder einem Gewicht < 35 kg ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Viread 204 mg Filmtabletten sollten einmal täglich zu einer Mahlzeit eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

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.

Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln

– Viread darf nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln angewendet werden, die Tenofovir-disoproxilfumarat enthalten.

- Viread darf nicht gleichzeitig mit Adefovir-dipivoxil angewendet werden.
- Die gleichzeitige Anwendung von Tenofovir-disoproxilfumarat und Didanosin wird nicht empfohlen. Die gleichzeitige Anwendung von Tenofovir-disoproxilfumarat und Didanosin führt zu einem Anstieg der systemischen Exposition von Didanosin um 40–60%, wodurch das Risiko für Didanosin-bedingte Nebenwirkungen erhöht sein kann (siehe Abschnitt 4.5). Selten wurde über Pankreatitis und Laktatazidose, mitunter tödlich, berichtet. Die gleichzeitige Anwendung von Tenofovir-disoproxilfumarat und Didanosin 400 mg täglich war mit einer signifikanten Abnahme der CD4-Zellzahl assoziiert: Diese ist möglicherweise durch eine intrazelluläre Interaktion verursacht, die zu einem Anstieg an phosphoryliertem (d.h. aktivem) Didanosin führte. Wurde eine auf 250 mg verringerte Dosis von Didanosin gleichzeitig mit Tenofovir-disoproxilfumarat zur Behandlung der HIV-1-Infektion angewendet, wurde bei verschiedenen untersuchten Kombinationen eine hohe Rate an virologischem Versagen berichtet.

Dreifach-Therapie mit Nukleosiden/Nukleotiden

Im Rahmen einer Kombinationstherapie aus Tenofovir-disoproxilfumarat mit Lamivudin und Abacavir oder mit Lamivudin und Didanosin, in der jeweils alle drei Substanzen einmal täglich gegeben wurden, kam es bei HIV-Patienten zu einer hohen Rate an frühem virologischem Versagen und Resistenzentwicklung.

Wirkung auf die Nieren und Knochen bei Erwachsenen

Wirkung auf die Nieren

Tenofovir wird hauptsächlich renal eliminiert. Nierenversagen, Nierenfunktionsstörungen, erhöhtes Kreatinin, Hypophosphatämie und proximale Tubulopathie (einschließlich Fanconi Syndrom) wurden in der klinischen Praxis im Zusammenhang mit der Einnahme von Tenofovir-disoproxilfumarat berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Nierenfunktionsstörung

Das renale Sicherheitsprofil für Tenofovir wurde nur in sehr begrenztem Umfang bei erwachsenen Patienten mit Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 80 ml/min) untersucht.

Wirkung auf die Knochen

In einer kontrollierten klinischen Studie über 144 Wochen bei HIV-infizierten Patienten, die Tenofovir-disoproxilfumarat mit Stavudin in Kombination mit Lamivudin und Efavirenz bei nicht antiretroviral vorbehandelten erwachsenen Patienten verglich, wurde in beiden Behandlungsgruppen ein leichtes Absinken der Knochenmineraldichte (BMD, *bone mineral density*) der Hüfte und Wirbelsäule beobachtet. Das Absinken der BMD der Wirbelsäule und die Veränderungen der Knochen-Biomarker gegenüber dem Ausgangswert waren nach 144 Wochen signifikant größer in der mit Tenofovir-disoproxilfumarat behandelten Patientengruppe. Das Absinken der BMD der Hüfte war in dieser Gruppe bis zur Woche 96 signifikant größer. Es bestand allerdings kein erhöhtes Fraktur-Risiko oder kein Anzeichen auf kli-

Viread® 204 mg Filmtabletten



nisch relevante Knochenanomalien über 144 Wochen.

In anderen (prospektiven und Querschnitts-) Studien wurde das größte Absinken der BMD bei Patienten beobachtet, die Tenofoviridisoproxilfumarat im Rahmen einer Behandlung erhielten, die einen geboosterten Proteasehemmer beinhaltete. Bei Patienten mit Osteoporose und hohem Frakturrisiko sollten alternative Behandlungen in Erwägung gezogen werden.

Knochenanomalien (selten beitragend zu Frakturen) können mit einer proximalen renalen Tubulopathie assoziiert sein (siehe Abschnitt 4.8).

Wirkung auf die Nieren und Knochen bei Kindern und Jugendlichen

Langzeiteffekte der Knochen- und Nierentoxizität sind bislang unzureichend geklärt. Darüber hinaus ist die Nierentoxizität nicht mit völliger Sicherheit reversibel. Deshalb wird ein multidisziplinärer Ansatz empfohlen, um in jedem Einzelfall Nutzen und Risiko einer Behandlung gegeneinander abzuwägen, eine geeignete Überwachung während der Behandlung zu bestimmen (einschließlich der Entscheidung zum Absetzen der Behandlung) und die Notwendigkeit einer Supplementierung zu prüfen.

Wirkung auf die Nieren

In der klinischen Studie GS-US-104-0352 wurde bei HIV-1-infizierten pädiatrischen Patienten im Alter von 2 bis < 12 Jahren über renale Nebenwirkungen berichtet, die mit einer proximalen renalen Tubulopathie zu vereinbaren waren (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

Überwachung der Nierenfunktion

Es wird empfohlen, die Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance und Serumphosphat) bei allen Patienten vor Beginn der Therapie mit Tenofoviridisoproxilfumarat zu bestimmen und bei Patienten ohne Risikofaktoren für eine Nierenfunktionsstörung nach 2 bis 4 Behandlungswochen, nach 3 Behandlungsmonaten und danach alle 3 bis 6 Monate zu überwachen. Bei Patienten mit einem Risiko für eine Nierenfunktionsstörung ist eine häufigere Überwachung der Nierenfunktion erforderlich.

Behandlung bei bestehender Nierenerkrankung

Bei allen mit Tenofoviridisoproxilfumarat behandelten pädiatrischen Patienten mit einem bestätigten Serumphosphatspiegel von < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l) sollte die Nierenfunktion innerhalb einer Woche erneut kontrolliert werden. Dabei sollte auch eine Bestimmung des Blutzuckers, der Kaliumkonzentration im Blut sowie der Glukosekonzentration im Urin erfolgen (siehe *Proximale Tubulopathie* in Abschnitt 4.8). Bei vermuteten oder nachgewiesenen Nierenanomalien sollte der Rat eines Nephrologen eingeholt werden, um über eine Unterbrechung der Behandlung mit Tenofoviridisoproxilfumarat zu entscheiden. Für den Fall, dass die Nierenfunktion kontinuierlich abnimmt, ohne dass ein anderer erkennbarer Grund vorliegt, sollte ebenfalls eine Unterbrechung der Therapie mit Tenofoviridisoproxilfumarat erwogen werden.

Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln und Risiko der Nierentoxizität

Bei gleichzeitiger oder vor kurzem erfolgter Behandlung mit einem nephrotoxischen Arzneimittel (z.B. Aminoglycoside, Amphotericin B, Foscarnet, Ganciclovir, Pentamidin, Vancomycin, Cidofovir oder Interleukin-2) sollte die Anwendung von Tenofoviridisoproxilfumarat vermieden werden. Ist die gleichzeitige Anwendung von Tenofoviridisoproxilfumarat und nephrotoxischen Wirkstoffen unvermeidbar, sollte die Nierenfunktion wöchentlich kontrolliert werden.

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

Bei Patienten, die Tenofoviridisoproxilfumarat in Kombination mit einem mit Ritonavir oder Cobicistat geboosterten Proteasehemmer erhielten, wurde ein höheres Risiko für eine Nierenfunktionsstörung berichtet. Bei diesen Patienten ist eine engmaschige Überwachung der Nierenfunktion erforderlich (siehe Abschnitt 4.5). Bei Patienten mit Risikofaktoren für eine Nierenfunktionsstörung sollte die gleichzeitige Anwendung von Tenofoviridisoproxilfumarat mit einem geboosterten Proteasehemmer sorgfältig geprüft werden.

Tenofoviridisoproxilfumarat wurde klinisch nicht bei Patienten untersucht, die Arzneimittel erhielten, welche über denselben renalen Stoffwechselweg, einschließlich der Transportproteine *human organic anion transporter* (hOAT) 1 und 3 oder MRP 4, sezerniert werden (z.B. Cidofovir, ein bekanntermaßen nephrotoxisches Arzneimittel). Diese renalen Transportproteine könnten für die tubuläre Sekretion und teilweise für die renale Ausscheidung von Tenofovir und Cidofovir verantwortlich sein. Infolgedessen könnte sich die Pharmakokinetik dieser Arzneimittel, welche über denselben renalen Stoffwechselweg, einschließlich der Transportproteine hOAT 1 und 3 oder MRP 4, sezerniert werden, verändern, wenn sie zusammen angewendet werden. Die gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel wird nicht empfohlen, es sei denn, sie ist unbedingt notwendig. In letzterem Fall sollte aber die Nierenfunktion wöchentlich überprüft werden (siehe Abschnitt 4.5).

Nierenfunktionsstörung

Die Anwendung von Tenofoviridisoproxilfumarat bei pädiatrischen Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2). Eine Behandlung mit Tenofoviridisoproxilfumarat sollte bei pädiatrischen Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung nicht begonnen werden und bei pädiatrischen Patienten, die während der Behandlung mit Tenofoviridisoproxilfumarat eine Nierenfunktionsstörung entwickeln, abgebrochen werden.

Wirkung auf die Knochen

Viread kann eine Verminderung der BMD verursachen. Die Auswirkungen dieser Änderungen der BMD in Verbindung mit Tenofoviridisoproxilfumarat auf die langfristige Gesundheit der Knochen und das zukünftige Fraktur-Risiko sind zur Zeit nicht bekannt (siehe Abschnitt 5.1).

Werden bei pädiatrischen Patienten Knochenanomalien nachgewiesen oder vermutet, sollte der Rat eines Endokrinologen und/oder Nephrologen eingeholt werden.

Patienten, die sowohl mit HIV als auch mit dem Hepatitis-B- oder -C-Virus infiziert sind Patienten mit chronischer Hepatitis B oder C, die eine antiretrovirale Behandlung erhalten, haben ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende und potenziell tödliche unerwünschte Leberreaktionen.

Zur optimalen Behandlung der HIV-Infektion bei Patienten, die mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV) koinfiziert sind, sollten Ärzte die aktuellen Leitlinien zur Behandlung der HIV-Infektion konsultieren.

Bei einer gleichzeitigen antiviralen Therapie einer Hepatitis B oder C siehe auch die entsprechende Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) dieser Arzneimittel.

Eine Beendigung der Viread-Therapie bei Patienten, die mit HIV und HBV koinfiziert sind, kann mit schweren akuten Exazerbationen der Hepatitis verbunden sein. Mit HIV und HBV koinfizierte Patienten, die Viread absetzen, sollten nach Beendigung der Behandlung mindestens 6 Monate durch klinische und Laboruntersuchungen engmaschig überwacht werden. Bei Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung oder Zirrhose wird eine Beendigung der Behandlung nicht empfohlen, da eine Exazerbation nach Behandlungsende zu einer Dekompensation führen kann.

Lebererkrankung

Tenofovir und Tenofoviridisoproxilfumarat werden nicht durch Leberenzyme metabolisiert. Es wurde eine pharmakokinetische Studie an nicht-HIV-infizierten erwachsenen Patienten mit unterschiedlich stark ausgeprägten Leberfunktionsstörungen durchgeführt. Bei diesen Patienten wurden keine signifikanten pharmakokinetischen Veränderungen beobachtet (siehe Abschnitt 5.2).

Bei Patienten mit bestehender Leberfunktionsstörung, einschließlich einer chronischen aktiven Hepatitis, kommt es während einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) häufiger zu Anomalien der Leberfunktion. Diese Patienten sollten gemäß der üblichen Praxis überwacht werden. Zeigen diese Patienten Anzeichen einer Verschlimmerung der Lebererkrankung, muss erwogen werden, die Behandlung zu unterbrechen oder zu beenden.

Gewicht und metabolische Parameter

Während einer antiretroviralen Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutilipid- 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 unerwünschten Ereignisse waren hämatologische Störungen (Anämie, Neutropenie) und Stoffwechselstörungen (Hyperlaktatämie, erhöhte Serum-Lipase-Werte). Diese Ereignisse sind meistens vorübergehend. Über einige spät auftretende neurologische Störungen (Hypertonus, Konvulsionen, Verhaltensänderungen) wurde berichtet. Ob diese neurologischen Störungen vorübergehend oder bleibend sind, ist derzeit nicht bekannt. Jedes Kind, das *in utero* gegenüber Nukleosid- bzw. Nukleotid-Analoga exponiert war, auch HIV-negative Kinder, soll klinisch und anhand von Laborparametern nachuntersucht werden und soll 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 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 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 viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten.

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 fortgeschritte-

ner 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.

Viread 204 mg Filmtabletten enthalten Lactose-Monohydrat. Aus diesem Grund dürfen Patienten mit seltenen erblichen Krankheiten wie einer Galaktose-Intoleranz, einem Laktase-Mangel oder einer Glukose-Galaktose-Malabsorption dieses Arzneimittel nicht anwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Geht man von *In-vitro*-Test-Ergebnissen und den bekannten Eliminationswegen von Tenofovir aus, ist das Potential für CYP450-vermittelte Wechselwirkungen zwischen Tenofovir und anderen Arzneimitteln gering.

Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen

Viread darf nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln angewendet werden, die Tenofoviridisoproxilfumarat enthalten.

Viread darf nicht gleichzeitig mit Adefovirdipivoxil angewendet werden.

Didanosin

Die gleichzeitige Anwendung von Tenofoviridisoproxilfumarat und Didanosin wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 und Tabelle 1 auf Seite 4).

Arzneimittel, die über die Niere ausgeschieden werden

Da Tenofovir hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden wird, kann die gleichzeitige Anwendung von Tenofoviridisoproxilfumarat und Arzneimitteln, die die Nierenfunktion beeinträchtigen oder um die aktive tubuläre Sekretion über die Transportproteine hOAT 1, hOAT 3 oder MRP 4 (z. B. Cidofovir) konkurrieren, die Serumkonzentration von Tenofovir und/oder dem gleichzeitig angewendeten Arzneimittel erhöhen.

Bei gleichzeitiger oder vor kurzem erfolgter Behandlung mit nephrotoxischen Arzneimitteln, wie z. B. aber nicht ausschließlich Aminoglycosiden, Amphotericin B, Foscarnet, Ganciclovir, Pentamidin, Vancomycin, Cidofovir oder Interleukin-2 sollte die Anwendung von Tenofoviridisoproxilfumarat vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

Da Tacrolimus die Nierenfunktion beeinträchtigen kann, sollte diese engmaschig überwacht werden, wenn Tacrolimus gleichzeitig mit Tenofoviridisoproxilfumarat angewendet wird.

Weitere Wechselwirkungen

Wechselwirkungen zwischen Tenofoviridisoproxilfumarat und Proteasehemmern sowie anderen antiretroviralen Arzneimitteln als Proteasehemmern sind in Tabelle 1 auf Seite 4 aufgeführt, wobei „↑“ einen Anstieg bedeutet, „↓“ eine Abnahme, „↔“ keine Veränderung, „b.i.d.“ zweimal täglich und „q.d.“ einmal täglich.

Studien, die mit anderen Arzneimitteln durchgeführt wurden

Bei der gleichzeitigen Anwendung von Tenofoviridisoproxilfumarat mit Emtricitabin, Lamivudin, Indinavir, Efavirenz, Nelfinavir, Saquinavir (Ritonavir geboostert), Methadon, Ribavirin, Rifampicin, Tacrolimus oder dem hormonellen Verhütungsmittel Norgestimat/Ethinylestradiol zeigten sich keine klinisch signifikanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen.

Tenofoviridisoproxilfumarat muss zu den Mahlzeiten eingenommen werden, da Nahrungsaufnahme die Bioverfügbarkeit von Tenofovir erhöht (siehe Abschnitt 5.2).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Weitergehende Erfahrungen an schwangeren Frauen (zwischen 300–1.000 Schwangerschaftsausgänge) deuten nicht auf ein Fehlbildungsrisiko oder eine fetale/neonatale Toxizität in Verbindung mit Tenofoviridisoproxilfumarat hin. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Falls notwendig kann eine Anwendung von Tenofoviridisoproxilfumarat während der Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.

Stillzeit

Es wurde gezeigt, dass Tenofovir in die Muttermilch übergeht. Es gibt nur ungenügende Informationen darüber, ob Tenofovir Auswirkungen auf Neugeborene/Kinder hat. Daher sollte Viread während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Generell wird empfohlen, dass HIV-infizierte Frauen ihre Kleinkinder nicht stillen, um eine HIV-Übertragung auf das Kind zu vermeiden.

Fertilität

Bisher liegen nur begrenzte Erfahrungen zum Einfluß von Tenofoviridisoproxilfumarat auf die Fertilität vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf schädliche Wirkungen von Tenofoviridisoproxilfumarat in Bezug auf die Fertilität.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Dennoch sollten Patienten darüber informiert werden, dass während der Behandlung mit Tenofoviridisoproxilfumarat über Schwindelgefühle berichtet wurde.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung zum Sicherheitsprofil

Bei mit Tenofoviridisoproxilfumarat behandelten Patienten wurden in seltenen Fällen Nierenfunktionsstörungen, Nierenversagen und proximale renale Tubulopathie (einschließlich Fanconi Syndrom), manchmal mit nachfolgenden Knochenanomalien (selten beitragend zu Frakturen), berichtet. Eine Überwachung der Nierenfunktion wird bei Patienten, die mit Viread behandelt werden, empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Viread® 204 mg Filmtabletten



Tabelle 1: Wechselwirkungen zwischen Tenofoviridisoproxilfumarat und anderen Arzneimitteln

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten (Dosis in mg)	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C_{max} , C_{min}	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit 245 mg Tenofoviridisoproxil (als Fumarat)
ANTIINFEKTIVA		
Antiretrovirale Arzneimittel		
Proteasehemmer		
Atazanavir/Ritonavir/ Tenofoviridisoproxilfumarat (300 q. d./100 q. d./300 q. d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25 % C_{max} : ↓ 28 % C_{min} : ↓ 26 % Tenofovir: AUC: ↑ 37 % C_{max} : ↑ 34 % C_{min} : ↑ 29 %	Eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen. Höhere Tenofovir-Konzentrationen könnten Tenofovir-assoziierte unerwünschte Ereignisse, darunter Nierenfunktionsstörungen, verstärken. Die Nierenfunktion sollte engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).
Lopinavir/Ritonavir/ Tenofoviridisoproxilfumarat (400 b. i. d./100 b. i. d./300 q. d.)	Lopinavir/Ritonavir: Kein signifikanter Effekt auf die PK-Parameter von Lopinavir/Ritonavir. Tenofovir: AUC: ↑ 32 % C_{max} : ↔ C_{min} : ↑ 51 %	Eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen. Höhere Tenofovir-Konzentrationen könnten Tenofovir-assoziierte unerwünschte Ereignisse, darunter Nierenfunktionsstörungen, verstärken. Die Nierenfunktion sollte engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).
Darunavir/Ritonavir/ Tenofoviridisoproxilfumarat (300/100 b. i. d./300 q. d.)	Darunavir: Kein signifikanter Effekt auf die PK-Parameter von Darunavir/Ritonavir. Tenofovir: AUC: ↑ 22 % C_{min} : ↑ 37 %	Eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen. Höhere Tenofovir-Konzentrationen könnten Tenofovir-assoziierte unerwünschte Ereignisse, darunter Nierenfunktionsstörungen, verstärken. Die Nierenfunktion sollte engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).
NRTIs		
Didanosin	Die gleichzeitige Anwendung von Tenofoviridisoproxilfumarat und Didanosin führt zu einem Anstieg der systemischen Exposition gegenüber Didanosin um 40–60 %, wodurch das Risiko für Didanosin-bedingte Nebenwirkungen erhöht sein kann. Selten wurde über Pankreatitis und Laktatazidose, mitunter tödlich, berichtet. Die gleichzeitige Anwendung von Tenofoviridisoproxilfumarat und Didanosin 400 mg täglich war mit einer signifikanten Abnahme der CD4-Zellzahl assoziiert: Diese ist möglicherweise durch eine intrazelluläre Interaktion verursacht, die zu einem Anstieg an phosphoryliertem (d.h. aktivem) Didanosin führte. Wurde eine auf 250 mg verringerte Dosis von Didanosin gleichzeitig mit Tenofoviridisoproxilfumarat angewendet, wurde bei verschiedenen untersuchten Kombinationen eine hohe Rate an virologischem Versagen bei der Behandlung der HIV-Infektion berichtet.	Die gleichzeitige Anwendung von Tenofoviridisoproxilfumarat und Didanosin wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
Adefovirdipivoxil	AUC: ↔ C_{max} : ↔	Tenofoviridisoproxilfumarat darf nicht gleichzeitig mit Adefovirdipivoxil angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Bei etwa einem Drittel der Patienten sind nach einer Kombinationsbehandlung mit Tenofoviridisoproxilfumarat und anderen antiretroviralen Wirkstoffen Nebenwirkungen zu erwarten. Bei diesen Nebenwirkungen handelt es sich meist um leichte bis mittelgradige gastrointestinale Beschwerden. Ungefähr 1 % der mit Tenofoviridisoproxilfumarat behandelten erwachsenen Patienten beendete die Behandlung aufgrund von Magen-Darm-Beschwerden.

Die gleichzeitige Anwendung von Viread und Didanosin wird nicht empfohlen, da dies zu einem erhöhten Risiko für Nebenwirkungen führen kann (siehe Abschnitt 4.5). Selten wurde über Pankreatitis und Laktatazidose, mitunter tödlich, berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Ein Absetzen von Viread bei Patienten, die mit HIV und HBV koinfiziert sind, kann mit

schweren akuten Exazerbationen der Hepatitis verbunden sein (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die Beurteilung der Nebenwirkungen von Tenofoviridisoproxilfumarat basiert auf Sicherheitsdaten aus klinischen Studien sowie auf Erkenntnissen seit der Markteinführung. Sämtliche Nebenwirkungen sind in Tabelle 2 auf Seite 5 gezeigt.

Die Beurteilung der Nebenwirkungen aus klinischen Studiendaten zu HIV-1 basiert auf Erfahrungen aus zwei Studien mit 653 vorbehandelten erwachsenen Patienten und einer doppelblinden kontrollierten Vergleichsstudie mit 600 nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten. Die vorbehandelten Patienten wurden 24 Wochen mit Tenofoviridisoproxilfumarat (n = 443) oder mit Placebo (n = 210) jeweils in Kombination mit anderen antiretroviralen Arz-

neimitteln behandelt. Die nicht vorbehandelten Patienten erhielten 144 Wochen lang Tenofoviridisoproxil 245 mg (als Fumarat) (n = 299) oder Stavudin (n = 301) in Kombination mit Lamivudin und Efavirenz.

Die Nebenwirkungen, die vermutlich (zumindest möglicherweise) mit der Behandlung in Zusammenhang stehen, sind nach Organsystem und Häufigkeit gegliedert. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Die Häufigkeiten sind definiert als sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) oder selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$).

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Nierenfunktionsstörungen

Da Viread Nierenschäden hervorrufen kann, wird die Überwachung der Nieren-

Tabelle 2: Nebenwirkungen im tabellarischen Überblick, die gemäß den Erfahrungen aus klinischen Studien und den Erkenntnissen seit der Markteinführung mit Tenofoviridisoproxilfumarat in Zusammenhang stehen

Häufigkeit	Tenofoviridisoproxilfumarat
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:	
Sehr häufig:	Hypophosphatämie ¹
Gelegentlich:	Hypokaliämie ¹
Selten:	Laktatazidose
Erkrankungen des Nervensystems:	
Sehr häufig:	Schwindelgefühl
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:	
Sehr häufig:	Diarrhö, Erbrechen, Übelkeit
Häufig:	Flatulenz
Gelegentlich:	Pankreatitis
Leber- und Gallenerkrankungen:	
Häufig:	Erhöhte Transaminasen
Selten:	Hepatosteatose, Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:	
Sehr häufig:	Hautausschlag
Selten:	Angioödem
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen:	
Gelegentlich:	Rhabdomyolyse ¹ , Muskelschwäche ¹
Selten:	Osteomalazie (sich äußernd durch Knochenschmerzen und selten beitragend zu Frakturen) ^{1, 2} , Myopathie ¹
Erkrankungen der Nieren und Harnwege:	
Gelegentlich:	Erhöhter Kreatininwert, proximale renale Tubulopathie (einschließlich Fanconi-Syndrom)
Selten:	Akutes Nierenversagen, Nierenversagen, akute Tubulusnekrose, Nephritis (einschließlich akuter interstieller Nephritis) ² , nephrogener Diabetes insipidus
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:	
Sehr häufig:	Asthenie

¹ Diese Nebenwirkung kann infolge einer proximalen renalen Tubulopathie auftreten. Liegt diese Erkrankung nicht vor, wird Tenofoviridisoproxilfumarat nicht als Ursache betrachtet.

² Diese Nebenwirkung wurde im Rahmen der Überwachung nach der Markteinführung gemeldet. Weder in randomisierten, kontrollierten klinischen Studien noch in dem sogenannten Expanded Access Programm für Tenofoviridisoproxilfumarat wurde diese Nebenwirkung beobachtet. Die Häufigkeitskategorie ist eine Schätzung anhand von statistischen Berechnungen, die auf der Gesamtzahl der Patienten basieren, die in randomisierten, kontrollierten klinischen Studien und im Rahmen des Expanded Access Programms mit Tenofoviridisoproxilfumarat behandelt wurden (n = 7.319).

funktion empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8 *Zusammenfassung zum Sicherheitsprofil*). In der Regel klang eine proximale renale Tubulopathie nach dem Absetzen von Tenofoviridisoproxilfumarat ab oder verbesserte sich. Allerdings verbesserte sich bei einigen Patienten trotz des Absetzens von Tenofoviridisoproxilfumarat die verringerte Kreatinin-Clearance nicht wieder vollständig. Bei Patienten mit einem Risiko für eine Nierenfunktionsstörung (beispielsweise Patienten mit schon bestehenden Risikofaktoren für eine Nierenfunktionsstörung, fortgeschrittener HIV-Erkrankung oder Patienten, die gleichzeitig nephrotoxische Arzneimittel erhalten) besteht ein erhöhtes Risiko, dass es bei ihnen trotz des Absetzens von Tenofoviridisoproxilfumarat zu einer unvollständigen Erholung der Nierenfunktion kommt (siehe Abschnitt 4.4).

Wechselwirkungen mit Didanosin

Die gleichzeitige Anwendung von Tenofoviridisoproxilfumarat und Didanosin wird nicht empfohlen, da dies zu einem Anstieg der

systemischen Exposition gegenüber Didanosin um 40–60 % führt, wodurch das Risiko für Didanosin-bedingte Nebenwirkungen erhöht sein kann (siehe Abschnitt 4.5). Selten wurde über Pankreatitis und Laktatazidose, mitunter tödlich, berichtet.

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

Immun-Reaktivierungs-Syndrom

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

Kinder und Jugendliche

Die Beurteilung der Nebenwirkungen basiert auf zwei randomisierten Studien (GS-US-104-0321 und GS-US-104-0352) bei 184 HIV-1-infizierten pädiatrischen Patienten (im Alter von 2 bis < 18 Jahren), die über 48 Wochen eine Behandlung mit Tenofoviridisoproxilfumarat (n = 93) oder Placebo/einem aktiven Vergleichsarzneimittel (n = 91) in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln erhalten haben (siehe Abschnitt 5.1). Die Nebenwirkungen, die bei den mit Tenofoviridisoproxilfumarat behandelten pädiatrischen Patienten beobachtet wurden, waren mit denen vergleichbar, die in klinischen Studien zu Tenofoviridisoproxilfumarat bei Erwachsenen beobachtet wurden (siehe Abschnitt 4.8 *Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen* und 5.1).

Bei pädiatrischen Patienten wurde eine Abnahme der BMD beobachtet. Bei HIV-1-infizierten Jugendlichen waren die BMD Z-Scores der Patienten, die Tenofoviridisoproxilfumarat erhielten, niedriger als die der Patienten, die mit Placebo behandelt wurden. Bei HIV-1-infizierten Kindern waren die BMD Z-Scores der Patienten, die zu Tenofoviridisoproxilfumarat wechselten, niedriger als die der Patienten, die ihre Stavudin- oder Zidovudin-haltige Therapie beibehielten (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

In der Studie GS-US-104-0352 brachen 4 von 89 pädiatrischen Patienten, die mit Tenofoviridisoproxilfumarat behandelt wurden (mediane Exposition gegenüber Tenofoviridisoproxilfumarat: 312 Wochen), die Studie aufgrund von Nebenwirkungen, die mit einer proximalen renalen Tubulopathie zu vereinbaren waren, ab. Sieben Patienten hatten eine geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (GFR) zwischen 70 und 90 ml/min/1,73 m². Darunter waren zwei Patienten mit einer klinisch bedeutsamen Abnahme der geschätzten GFR, die sich nach dem Absetzen von Tenofoviridisoproxilfumarat verbesserte.

Sonstige besondere Patientengruppe(n)

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Die Anwendung von Tenofoviridisoproxilfumarat bei pädiatrischen Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung wird nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Hepatitis-Exazerbationen nach Beendigung der Behandlung

Bei HIV-infizierten Patienten, die mit HBV koinfiziert waren, gab es nach Beendigung der Behandlung mit Tenofoviridisoproxilfumarat klinische und laborchemische Anzeichen einer Hepatitis (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-Ver-

Viread® 204 mg Filmtabletten



hältnisses 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

Symptome

Im Falle einer Überdosierung ist der Patient auf Anzeichen von Toxizität (siehe Abschnitt 4.8 und 5.3) zu beobachten, und falls erforderlich, müssen entsprechende unterstützende Standardtherapiemaßnahmen eingeleitet werden.

Behandlung

Tenofovir kann durch Hämodialyse aus dem Organismus entfernt werden; der Medianwert der Hämodialyse-Clearance-Rate beträgt 134 ml/min. Es ist nicht bekannt, ob Tenofovir auch durch Peritonealdialyse eliminiert werden kann.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung; Nukleosid- und Nukleotid-Reverse-Transkriptase-Hemmer, ATC-Code: J05AF07

Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

Tenofoviridisoproxilfumarat ist das Fumaratsalz des Prodrug Tenofoviridisoproxil. Tenofoviridisoproxil wird resorbiert und in den wirksamen Bestandteil Tenofovir, ein Nukleosidmonophosphat-(Nukleotid)-Analogon, umgewandelt. Tenofovir wird dann durch konstitutiv exprimierte zelluläre Enzyme über zwei Phosphorylierungsreaktionen in den aktiven Metaboliten Tenofoviridiphosphat, ein obligatorisch den Kettenabbruch induzierendes Molekül umgewandelt. Tenofoviridiphosphat hat eine intrazelluläre Halbwertszeit von 10 Stunden in aktivierten und von 50 Stunden in ruhenden Monozyten im peripheren Blut (*peripheral blood mononuclear cells*, PBMCs). Tenofoviridiphosphat inhibiert die HIV-Reverse Transkriptase und die HBV-Polymerase durch direkte Bindungskonkurrenz mit dem natürlichen Desoxyribonukleotid-Substrat und – nach Einbau in die DNA – durch DNA-Kettenabbruch. Tenofoviridiphosphat ist ein schwacher Hemmer der zellulären Polymerasen α , β und γ . Bei Konzentrationen von bis zu 300 $\mu\text{mol/l}$ hat Tenofovir in *In-vitro*-Tests auch keine Wirkung auf die Synthese von mitochondrialer DNA oder die Milchsäureproduktion gezeigt.

HIV-Daten

Antivirale HIV-Aktivität in vitro: Die 50%ige Hemmkonzentration (EC_{50}) von Tenofovir für den HIV-1_{III_B}-Laborstamm vom Wildtyp beträgt in lymphatischen Zell-Linien 1–6 $\mu\text{mol/l}$ und für primäre HIV-1-Isolate vom Subtyp B in PBMCs 1,1 $\mu\text{mol/l}$. Tenofovir ist auch aktiv gegen die HIV-1-Subtypen A, C, D, E, F, G und O sowie gegen

HIV_{BAL} in primären Monozyten/Makrophagen. *In vitro* wirkt Tenofovir gegen HIV-2 (EC_{50} von 4,9 $\mu\text{mol/l}$ bei MT-4-Zellen).

Resistenzen: *In vitro* und bei einigen Patienten (siehe Klinische Wirksamkeit und Sicherheit) wurden HIV-1-Stämme mit einer um das Drei- bis Vierfache verringerten Empfindlichkeit gegenüber Tenofovir und einer K65R-Mutation der reversen Transkriptase selektiert. Tenofoviridisoproxilfumarat sollte möglichst nicht bei antiretroviral vorbehandelten Patienten angewendet werden, bei denen Stämme mit der K65R-Mutation nachgewiesen wurden (siehe Abschnitt 4.4). Außerdem wurde durch Tenofovir eine K70E-Substitution in der HIV-1-Reversen Transkriptase selektiert, was zu einer geringfügig verringerten Empfindlichkeit gegenüber Tenofovir führt.

In klinischen Studien an vorbehandelten Patienten wurde die Aktivität von Tenofoviridisoproxil 245 mg (als Fumarat) gegen HIV-1-Stämme, die resistent gegenüber Nukleosidinhibitoren waren, untersucht. Die Ergebnisse zeigten, dass Patienten, deren HIV drei oder mehr Thymidin-Analoga-assoziierte Mutationen (TAMs) der Reversen Transkriptase aufwies, darunter entweder die M41L- oder die L210W-Mutation umfassten, weniger stark auf die Behandlung mit Tenofoviridisoproxil 245 mg (als Fumarat) ansprachen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Tenofoviridisoproxilfumarat bei vorbehandelten und nicht vorbehandelten HIV-1-infizierten Erwachsenen wurde in Studien über einen Zeitraum von 48 Wochen (vorbehandelte Patienten) bzw. 144 Wochen (nicht vorbehandelte Patienten) nachgewiesen.

In der Studie GS-99-907 wurden 550 vorbehandelte erwachsene Patienten 24 Wochen lang mit Placebo oder mit 245 mg Tenofoviridisoproxil (als Fumarat) behandelt. Bei Studienbeginn betrug die mittlere CD4-Zellzahl 427 Zellen/ mm^3 , die mittlere Plasma-HIV-1-RNA 3,4 \log_{10} Kopien/ml (wobei 78 % der Patienten eine Viruslast von < 5.000 Kopien/ml hatten) und die mittlere Dauer der vorherigen HIV-Behandlung 5,4 Jahre. Die Genotypisierung der HIV-Isolate, die bei Studienbeginn an 253 Patienten durchgeführt wurde, ergab für 94 % der Patienten HIV-1-Resistenzmutationen, die mit nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren assoziiert sind, 58 % der Patienten hatten Proteaseinhibitor-assoziierte Mutationen und 48 % hatten Mutationen im Zusammenhang mit nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren.

In Woche 24 betrugen die zeitlich gewichteten Durchschnittswerte für die Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert, gemessen in \log_{10} (DAVG₂₄-Werte) für die HIV-1-RNA-Plasmakonzentrationen, bei Placeboempfängern –0,03 \log_{10} Kopien/ml und bei der Gruppe mit 245 mg Tenofoviridisoproxil (als Fumarat) –0,61 \log_{10} Kopien/ml ($p < 0,0001$). Eine statistisch signifikante Differenz der CD4-Zellzahl zugunsten von 245 mg Tenofoviridisoproxil (als Fumarat) wurde in den zeitlich gewichteten Durchschnittswerten für die Veränderungen

gegenüber dem Ausgangswert in Woche 24 (DAVG₂₄) beobachtet (+13 Zellen/ mm^3 bei 245 mg Tenofoviridisoproxil (als Fumarat) versus –11 Zellen/ mm^3 bei Placebo; p -Wert = 0,0008). Die antivirale Wirkung von Tenofoviridisoproxilfumarat hielt über 48 Wochen an (DAVG₄₈ betrug –0,57 \log_{10} Kopien/ml, der Anteil der Patienten mit HIV-1-RNA unter 400 Kopien/ml war 41 %, der unter 50 Kopien/ml 18 %). Acht (2 %) der mit 245 mg Tenofoviridisoproxil (als Fumarat) behandelten Patienten entwickelten innerhalb der ersten 48 Wochen eine K65R-Mutation.

In der aktiv kontrollierten 144-Wochen-Phase der doppelblinden Studie GS-99-903 wurden Wirksamkeit und Sicherheit von 245 mg Tenofoviridisoproxil (als Fumarat) im Vergleich zu Stavudin, jeweils in Kombination mit Lamivudin und Efavirenz, bei nicht antiretroviral vorbehandelten HIV-1-infizierten erwachsenen Patienten untersucht. Bei Studienbeginn betrug die mittlere CD4-Zellzahl 279 Zellen/ mm^3 , die mittlere Plasma-HIV-1-RNA 4,91 \log_{10} Kopien/ml. 19 % der Patienten hatten eine symptomatische HIV-1-Infektion und 18 % hatten AIDS. Die Patienten wurden zu Beginn der Studie nach HIV-1-RNA und CD4-Zellzahl stratifiziert. 43 % der Patienten hatten zu Studienbeginn eine Viruslast von > 100.000 Kopien/ml, und 39 % wiesen CD4-Zellzahlen von < 200 Zellen/ml auf.

In der Intent-To-Treat-Analyse (fehlende Daten und ein Wechsel der antiretroviralen Therapie (ART) wurden als Versagen gewertet) wiesen nach 48 Behandlungswochen in der mit 245 mg Tenofoviridisoproxil (als Fumarat) behandelten Gruppe 80 % der Patienten weniger als 400 Kopien/ml bzw. 76 % weniger als 50 Kopien/ml der HIV-1-RNA auf. Im Vergleich dazu hatten in der mit Stavudin behandelten Gruppe 84 % der Patienten weniger als 400 Kopien/ml bzw. 80 % weniger als 50 Kopien/ml. In Woche 144 wiesen in der mit 245 mg Tenofoviridisoproxil (als Fumarat) behandelten Gruppe 71 % der Patienten weniger als 400 Kopien/ml bzw. 68 % weniger als 50 Kopien/ml der HIV-1-RNA auf. Im Vergleich dazu hatten in der mit Stavudin behandelten Gruppe 64 % der Patienten weniger als 400 Kopien/ml bzw. 63 % weniger als 50 Kopien/ml.

Nach 48 Behandlungswochen war die durchschnittliche Veränderung gegenüber dem Ausgangswert für HIV-1-RNA und CD4-Zellzahl bei beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (–3,09 \log_{10} Kopien/ml und +169 Zellen/ mm^3 in der Gruppe mit 245 mg Tenofoviridisoproxil (als Fumarat) gegenüber –3,09 \log_{10} Kopien/ml und +167 Zellen/ mm^3 in der Stavudin-Gruppe). Nach 144 Behandlungswochen blieb die durchschnittliche Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (–3,07 \log_{10} Kopien/ml und +263 Zellen/ mm^3 in der Gruppe mit 245 mg Tenofoviridisoproxil (als Fumarat) gegenüber –3,03 \log_{10} Kopien/ml und +283 Zellen/ mm^3 in der Stavudin-Gruppe). Das dauerhafte Ansprechen auf die Behandlung mit 245 mg Tenofoviridisoproxil (als Fumarat) war unabhängig von den

HIV-1-RNA-Werten und der CD4-Zahl bei Studienbeginn.

Die K65R-Mutation trat bei den Patienten in der Gruppe mit Tenofoviridisoproxilfumarat geringfügig häufiger auf als in der Kontrollgruppe (2,7 % versus 0,7 %). Eine Efavirenz- oder Lamivudin-Resistenz trat entweder bereits vor oder gleichzeitig mit der Entwicklung der K65R-Mutation auf. Bei acht Patienten in der mit 245 mg Tenofoviridisoproxil (als Fumarat) behandelten Gruppe zeigte das HIV die K65R-Mutation. Sieben dieser Mutationen traten innerhalb der ersten 48 Behandlungswochen auf, die letzte in Woche 96. Bis zur Woche 144 wurde keine weitere Entwicklung von K65R beobachtet. Ein Patient in der mit Tenofoviridisoproxil (als Fumarat) behandelten Gruppe entwickelte die K70E-Substitution im Virus. Sowohl genotypische als auch phänotypische Analysen ergaben bis zur Woche 48 keine Hinweise auf andere Entstehungswege für Resistenzen gegenüber Tenofovir.

HBV-Daten

Die antivirale Aktivität von Tenofoviridisoproxilfumarat gegen das Hepatitis-B-Virus (HBV) ist *in vitro* und klinisch bei Erwachsenen und Jugendlichen erwiesen. Siehe dazu die Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) von Viread 245 mg Filmtabletten und Viread 33 mg/g Granulat.

Kinder und Jugendliche

In Studie GS-US-104-0321 wurden 87 HIV-1-infizierte vorbehandelte Patienten im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit Tenofoviridisoproxilfumarat (n = 45) oder Placebo (n = 42) in Kombination mit einer optimierten Basistherapie (OBR, *optimised background regimen*) über 48 Wochen behandelt. Aufgrund von Einschränkungen der Studie wurde ein Nutzen von Tenofoviridisoproxilfumarat gegenüber Placebo auf der Basis der HIV-1-RNA-Plasmakonzentrationen in Woche 24 nicht gezeigt. Anhand der Extrapolation der Daten von Erwachsenen und den vergleichenden pharmakokinetischen Daten ist jedoch ein Nutzen für Jugendliche zu erwarten (siehe Abschnitt 5.2).

Bei Patienten, die eine Behandlung mit Tenofoviridisoproxilfumarat oder Placebo erhielten, betrug zu Studienbeginn der mittlere BMD Z-Score der Lendenwirbelsäule -1,004 bzw. -0,809 und der mittlere Ganzkörper-BMD Z-Score -0,866 bzw. -0,584. Die durchschnittliche Änderung in Woche 48 (Ende der doppelblinden Phase) betrug für den BMD Z-Score der Lendenwirbelsäule in der Tenofoviridisoproxilfumarat-Gruppe -0,215 bzw. -0,165 in der Placebo-Gruppe und für den Ganzkörper-BMD Z-Score -0,254 bzw. -0,179. Verglichen mit der Placebo-Gruppe war die mittlere Zunahme der BMD in der Tenofoviridisoproxilfumarat-Gruppe geringer. In Woche 48 hatten sechs Jugendliche in der Tenofoviridisoproxilfumarat-Gruppe und ein Jugendlicher in der Placebo-Gruppe eine signifikante Abnahme der BMD der Lendenwirbelsäule (definiert als eine Abnahme > 4 %). Bei 28 Patienten, die eine 96-wöchige Behandlung mit Tenofoviridisoproxilfu-

marat erhielten, verminderte sich der BMD Z-Score der Lendenwirbelsäule um -0,341 und der Ganzkörper-BMD Z-Score um -0,458.

In der Studie GS-US-104-0352 wurden 97 vorbehandelte Patienten im Alter von 2 bis < 12 Jahren mit stabiler virologischer Suppression unter Stavudin- oder Zidovudinhaltigen Therapien randomisiert entweder einem Ersatz von Stavudin oder Zidovudin durch Tenofoviridisoproxilfumarat (n = 48) oder einer Beibehaltung der ursprünglichen Therapie (n = 49) über 48 Wochen zugeteilt. In Woche 48 wiesen 83 % der Patienten in der Tenofoviridisoproxilfumarat-Gruppe und 92 % der Patienten in der Stavudin- oder Zidovudin-Gruppe HIV-1-RNA-Konzentrationen von < 400 Kopien/ml auf. Der Unterschied im Anteil der Patienten, die in Woche 48 eine Konzentration von < 400 Kopien/ml aufwiesen, war hauptsächlich durch den höheren Anteil an Therapieabbrüchen unter Tenofoviridisoproxilfumarat bedingt. Nach Ausschluss fehlender Daten wiesen 91 % der Patienten in der Tenofoviridisoproxilfumarat-Gruppe und 94 % der Patienten in der Stavudin- oder Zidovudin-Gruppe in Woche 48 HIV-1-RNA-Konzentrationen von < 400 Kopien/ml auf.

Bei pädiatrischen Patienten wurde eine Abnahme der BMD beobachtet. Bei den Patienten, die eine Behandlung mit Tenofoviridisoproxilfumarat oder Stavudin/Zidovudin erhielten, betrug der durchschnittliche BMD Z-Score der Lendenwirbelsäule zu Studienbeginn -1,034 bzw. -0,498 und der durchschnittliche Ganzkörper-BMD Z-Score -0,471 bzw. -0,386. Die durchschnittliche Änderung in Woche 48 (Ende der randomisierten Phase) betrug für den BMD Z-Score der Lendenwirbelsäule in der Tenofoviridisoproxilfumarat-Gruppe 0,032 bzw. 0,087 in der Stavudin/Zidovudin-Gruppe und für den Ganzkörper-BMD Z-Score -0,184 bzw. -0,027. Die mittlere Knochenzunahme an der Lendenwirbelsäule war in Woche 48 zwischen der Tenofoviridisoproxilfumarat-Gruppe und der Stavudin/Zidovudin-Gruppe ähnlich. Die Gesamtknochenzunahme war in der Tenofoviridisoproxilfumarat-Gruppe geringer als in der Gruppe, die mit Stavudin oder Zidovudin behandelt worden war. Ein Patient der Tenofoviridisoproxilfumarat-Gruppe und keiner der mit Stavudin oder Zidovudin behandelten Patienten wies in Woche 48 eine signifikante (> 4 %) Abnahme der BMD an der Lendenwirbelsäule auf. Bei den 64 Patienten, die 96 Wochen lang Tenofoviridisoproxilfumarat erhielten, nahm der BMD Z-Score an der Lendenwirbelsäule um -0,012 und der Ganzkörper-BMD Z-Score um -0,338 ab. Die BMD Z-Scores wurden nicht nach Körpergröße und -gewicht adjustiert.

In der Studie GS-US-104-0352 brachen 4 von 89 pädiatrischen Patienten, die mit Tenofoviridisoproxilfumarat behandelt wurden, die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen ab, die mit einer proximalen renalen Tubulopathie zu vereinbaren waren (mediane Exposition gegenüber Tenofoviridisoproxilfumarat: 104 Wochen).

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Tenofoviridisoproxilfumarat ist ein wasserlösliches Ester-Prodrug und wird *in vivo* rasch in Tenofovir und Formaldehyd umgewandelt.

Tenofovir wird intrazellulär in Tenofovirmonophosphat und den wirksamen Bestandteil Tenofoviridiphosphat umgewandelt.

Resorption

Nach oraler Anwendung von Tenofoviridisoproxilfumarat an HIV-infizierten Patienten wird Tenofoviridisoproxilfumarat schnell resorbiert und in Tenofovir umgewandelt. Nahmen HIV-infizierte Patienten mehrfache Dosen Tenofoviridisoproxilfumarat zu einer Mahlzeit ein, bewirkte dies im Durchschnitt (% Variationskoeffizient) für Tenofovir einen C_{max} -Wert von 326 (36,6 %) ng/ml, eine AUC von 3.324 (41,2 %) ng·h/ml und einen C_{min} -Wert von 64,4 (39,4 %) ng/ml. Die maximale Serumkonzentration von Tenofovir wird bei Einnahme auf nüchternen Magen innerhalb einer Stunde erreicht, bei Einnahme mit Nahrungsmitteln innerhalb von zwei Stunden. Die orale Bioverfügbarkeit von Tenofovir aus Tenofoviridisoproxilfumarat bei nüchternen Patienten betrug ca. 25 %. Bei Einnahme von Tenofoviridisoproxilfumarat mit einer fettreichen Mahlzeit erhöhte sich die orale Bioverfügbarkeit: die AUC von Tenofovir stieg dabei um circa 40 %, der C_{max} -Wert um etwa 14 %. Nach Gabe der ersten Dosis Tenofoviridisoproxilfumarat lag der Medianwert für C_{max} im Serum zwischen 213 und 375 ng/ml. Die Einnahme von Tenofoviridisoproxilfumarat mit einer leichten Mahlzeit wirkte sich hingegen nicht signifikant auf die Pharmakokinetik von Tenofovir aus.

Verteilung

Nach intravenöser Gabe wurde das Verteilungsvolumen von Tenofovir im Steady-State auf etwa 800 ml/kg geschätzt. Nach oraler Gabe von Tenofoviridisoproxilfumarat verteilt sich Tenofovir in die meisten Gewebe; die höchsten Konzentrationen finden sich in den Nieren, der Leber und im Darminhalt (präklinische Studien). *In vitro* betrug die Proteinbindung von Tenofovir bei einer Tenofovir-Konzentration zwischen 0,01 und 25 µg/ml weniger als 0,7 % bei Plasmaproteinen bzw. 7,2 % bei Serumproteinen.

Biotransformation

In-vitro-Untersuchungen haben gezeigt, dass weder Tenofoviridisoproxilfumarat noch Tenofovir Substrate für CYP450-Enzyme sind. Auch bei Konzentrationen, die wesentlich höher (ca. 300-fach) als die *In-vivo*-Konzentrationen waren, hemmte Tenofovir *in vitro* nicht den Arzneimittel-Metabolismus, der von einem der wichtigen humanen CYP450-Isoformen, die an der Arzneimittel-Biotransformation beteiligt sind

Viread® 204 mg Filmtabletten



(CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1 oder CYP1A1/2) vermittelt wird. Tenofovir-disoproxilfumarat hatte in einer Konzentration von 100 µmol/l keine Wirkung auf eine der CYP450-Isoformen, mit Ausnahme von CYP1A1/2, bei der eine geringfügige (6%) aber statistisch signifikante Reduzierung des CYP1A1/2-Substrat-Metabolismus zu beobachten war. Ausgehend von diesen Daten ist es unwahrscheinlich, dass klinisch bedeutsame Interaktionen zwischen Tenofovir-disoproxilfumarat und Arzneimitteln, die durch CYP450 metabolisiert werden, auftreten.

Elimination

Tenofovir wird primär über die Nieren eliminiert, sowohl durch Filtration als auch durch das aktive tubuläre Transportsystem, wobei nach intravenöser Anwendung etwa 70–80% der Dosis als unveränderte Substanz über den Urin ausgeschieden werden. Die Gesamt-Clearance wurde auf etwa 230 ml/h/kg (ca. 300 ml/min) geschätzt. Die renale Clearance beträgt ungefähr 160 ml/h/kg (ca. 210 ml/min), was die glomeruläre Filtrationsrate übersteigt. Dies deutet darauf hin, dass die aktive tubuläre Sekretion bei der Ausscheidung von Tenofovir eine wichtige Rolle spielt. Nach oraler Gabe liegt die terminale Halbwertszeit von Tenofovir bei etwa 12–18 Stunden.

In Studien wurde der Mechanismus der aktiven Sekretion von Tenofovir untersucht. Die Aufnahme in die proximalen Tubuluszellen erfolgt über den *human Organic Anion Transporter* (hOAT) 1 und 3 und die Abgabe in den Urin über das *Multi Drug Resistant Protein 4* (MRP 4).

Linearität/Nicht-Linearität

Die Pharmakokinetik von Tenofovir war unabhängig von der Tenofovir-disoproxilfumarat-Dosis in einem Bereich von 75 bis 600 mg und blieb auch bei wiederholter Anwendung für alle Dosisstärken unbeeinflusst.

Geschlecht

Begrenzte Daten zur Pharmakokinetik von Tenofovir bei Frauen weisen nicht auf wesentliche geschlechtsspezifische Unterschiede hin.

Ethnische Zugehörigkeit

Die Pharmakokinetik wurde in verschiedenen ethnischen Gruppen nicht speziell untersucht.

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Tenofovir im Steady-State wurde bei 8 HIV-1-infizierten jugendlichen Patienten (im Alter von 12 bis < 18 Jahren) mit einem Körpergewicht von ≥ 35 kg und bei 23 HIV-1-infizierten Kindern im Alter von 2 bis < 12 Jahren untersucht (siehe Tabelle 3). Die Tenofovir-Exposition, die bei diesen pädiatrischen Patienten nach täglicher Einnahme von 245 mg Tenofovir-disoproxil (als Fumarat) oder 6,5 mg Tenofovir-disoproxil (als Fumarat) pro kg Körpergewicht bis zu einer Maximaldosis von 245 mg erreicht wurde, ähnelte der, die bei Erwachsenen nach täglicher Einnahme von 245 mg Tenofovir-disoproxil (als Fumarat) erreicht wurde.

Tabelle 3: Mittlere (\pm SD) Werte der pharmakokinetischen Parameter von Tenofovir nach Altersgruppen bei pädiatrischen Patienten

Dosis und Formulierung	245 mg Filmtablette 12 bis < 18 Jahre (n = 8)	6,5 mg/kg Granulat 2 bis < 12 Jahre (n = 23)
C_{max} (µg/ml)	0,38 \pm 0,13	0,24 \pm 0,13
$AUC_{0-\infty}$ (µg · h/ml)	3,39 \pm 1,22	2,59 \pm 1,06

Es wurden keine pharmakokinetischen Studien bei Kindern unter 2 Jahren durchgeführt.

Nierenfunktionsstörung

Die pharmakokinetischen Parameter von Tenofovir wurden nach Gabe einer Einzeldosis Tenofovir-disoproxil 245 mg an 40 nicht-HIV-infizierten erwachsenen Patienten ermittelt, die unterschiedlich stark ausgeprägte Nierenfunktionsstörungen aufwiesen, was auf Basis der Kreatinin-Clearance (Cl_{cr}) bei Studienbeginn definiert wurde (normale Nierenfunktion bei $Cl_{cr} > 80$ ml/min; leichte Nierenfunktionsstörung bei $Cl_{cr} = 50–79$ ml/min; mittelgradige Nierenfunktionsstörung bei $Cl_{cr} = 30–49$ ml/min und schwerwiegende Nierenfunktionsstörung bei $Cl_{cr} = 10–29$ ml/min). Im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion erhöhte sich die mittlere Tenofovir-Exposition (% Variationskoeffizient) von 2.185 (12%) ng · h/ml bei Patienten mit $Cl_{cr} > 80$ ml/min auf 3.064 (30%) ng · h/ml (leichte Nierenfunktionsstörung), 6.009 (42%) ng · h/ml (mittelgradige Nierenfunktionsstörung) bzw. 15.985 (45%) ng · h/ml (schwerwiegende Nierenfunktionsstörung).

Bei nicht hämodialysepflichtigen erwachsenen Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 10 ml/min und bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz, die Peritonealdialyse oder andere Dialyseformen anwenden, wurde die Pharmakokinetik von Tenofovir nicht untersucht.

Die Pharmakokinetik von Tenofovir wurde bei pädiatrischen Patienten mit Nierenfunktionsstörung nicht untersucht. Es liegen keine Daten für eine Dosisempfehlung vor (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Leberfunktionsstörung

Es wurde eine Einzeldosis von 245 mg Tenofovir-disoproxil an nicht-HIV-infizierten erwachsenen Patienten angewendet, die unterschiedlich stark ausgeprägte Leberfunktionsstörungen aufwiesen (Definition gemäß Child-Pugh-Turcotte-Klassifikation). Die Pharmakokinetik von Tenofovir war bei Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht gravierend verändert, daher ist bei diesen Patienten keine Dosisanpassung erforderlich. Für Tenofovir betrug der durchschnittliche C_{max} -Wert (% Variationskoeffizient) bei gesunden Probanden 223 (34,8%) ng/ml, die $AUC_{0-\infty}$ 2.050 (50,8%) ng · h/ml. Bei Patienten mit mittelgradigen Leberfunktionsstörungen lag die C_{max} bei 289 (46,0%) ng/ml und die AUC bei 2.310 (43,5%) ng · h/ml, bei Patienten mit schwerwiegender Leberfunktionsstörung lagen die Werte für C_{max} bei 305 (24,8%) ng/ml und für die AUC bei 2.740 (44,0%) ng · h/ml.

Intrazelluläre Pharmakokinetik

In nicht-proliferativen menschlichen peripheren Monozyten im Blut (PBMCs) beträgt die Halbwertszeit von Tenofovir-diphosphat etwa 50 Stunden, wogegen die Halbwertszeit in Phytohämagglutinin-stimulierten PBMCs etwa bei 10 Stunden liegt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Studien zur Sicherheitspharmakologie lassen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Daten aus Studien an Ratten, Hunden und Affen zur Toxizität bei wiederholter Gabe nach Exposition über oder im humantherapeutischen Bereich, die als möglicherweise relevant für die klinische Anwendung zu bewerten sind, schließen Nieren- und Knochentoxizität sowie eine Abnahme der Serumphosphat-Konzentration ein. Knochentoxizität wurde in Form von Osteomalazie (Affen) und verringerter Knochenmineraldichte (*bone mineral density*, BMD) (Ratten und Hunde) diagnostiziert. Zu einer Knochentoxizität bei jungen erwachsenen Ratten und Hunden kam es bei Expositionen, die der ≥ 5 -fachen Exposition bei pädiatrischen oder erwachsenen Patienten entsprachen. Zu einer Knochentoxizität bei jugendlichen infizierten Affen kam es bei sehr hohen Expositionen nach subkutaner Dosis (\geq der 40-fachen Exposition von Patienten). Die Ergebnisse aus den Studien an Ratten und Affen deuten auf eine wirkstoffbedingte Verringerung der intestinalen Phosphatresorption mit möglicher sekundärer Verringerung der BMD hin.

Genotoxizitätsstudien zeigten positive Ergebnisse im *In-vitro*-Maus-Lymphom-Assay, keine eindeutigen Ergebnisse bei einem der Stämme, die im Ames-Test verwendet wurden, und schwach positive Ergebnisse bei einem UDS-Test an primären Ratten-Hepatozyten. Jedoch war das Ergebnis in einem *In-vivo*-Mikronukleus-Test am Knochenmark von Mäusen negativ.

Karzinogenitätsstudien an Ratten und Mäusen bei oraler Gabe zeigten nur eine geringe Inzidenz von Duodenal-Tumoren bei extrem hohen Dosen an Mäusen. Es ist unwahrscheinlich, dass dies für den Menschen relevant ist.

Studien zur Reproduktionstoxizität an Ratten und Kaninchen zeigten keine Auswirkungen auf Fortpflanzungs-, Fertilitäts-, Schwangerschafts- oder fetale Parameter. In peri-/postnatalen Toxizitätsstudien mit Tenofovir-disoproxilfumarat allerdings waren in maternaltoxischen Dosierungen die Lebensfähigkeit und das Gewicht der Jungtiere verringert.

Der Wirkstoff Tenofovir-disoproxilfumarat und dessen Haupt-Abbauprodukte verbleiben unverändert in der Umwelt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Croscarmellose-Natrium
Lactose-Monohydrat
Magnesiumstearat (E 572)
Mikrokristalline Cellulose (E 460)
Stärke, vorverkleistert

**Tablettenfilm**

Triacetin (E 1518)
 Hypromellose (E 464)
 Lactose-Monohydrat
 Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Flasche aus Niederdruckpolyethylen (HDPE) mit kindergesichertem Verschluss aus Polypropylen, die 30 Filmtabletten und Silica-gel-Trocknungsmittel enthält.

Die folgenden Packungsgrößen sind verfügbar: Umkartons mit 1 Flasche, die 30 Filmtabletten enthält, und Umkartons mit 90 (3 Flaschen mit jeweils 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 Limited
 Cambridge
 CB21 6GT
 Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/01/200/008
 EU/1/01/200/009

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
 05. Februar 2002

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
 14. Dezember 2011

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2016

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

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt