

09.10.2006 - 08:34 Uhr

## **Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences und Merck & Co. legen Marktzulassungsantrag für ATRIPLA(TM) (Efavirenz 600 mg/ Emtricitabin 200 mg/ Tenofovir Disoproxil Fumarat 300 mg) bei Europäischer Arzneimittelagentur vor**

*Princeton, New Jersey, Foster City, Kalifornien und Whitehouse Station, New Jersey (ots/PRNewswire) -*

Bristol-Myers Squibb Company (NYSE: BMY), Gilead Sciences, Inc. (Nasdaq: GILD) und Merck & Co., Inc. (NYSE: MRK) gaben heute die Einreichung eines Marktzulassungsantrags für ATRIPLA(TM) (Efavirenz 600 mg/ Emtricitabin 200 mg/ Tenofovir Disoproxil Fumarat 300 mg) für die Europäische Union bei der Europäischen Arzneimittelbehörde EMEA bekannt. Der Antrag wird vom Ausschuss für Humanarzneimittel CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) geprüft und unterliegt einer Gültigkeitsprüfung durch die EMEA.

Der Marktzulassungsantrag für ATRIPLA in der Europäischen Union wurde von den drei Unternehmen gemeinsam durch ein neues Dreiecksgemeinschaftsunternehmen mit Sitz in Irland, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences und Merck Sharp & Dohme Limited, eingereicht. Die Prüfung des Antrags durch die EMEA wird nach einem zentralisierten Lizenzierungsverfahren durchgeführt, das im Erfolgsfalle zu einer Marktzulassung für alle Mitgliedsstaaten der Europäische Union führt. Die Diskussionen zwischen den drei Unternehmen hinsichtlich Vereinbarungen zur industriellen Herstellung, Kommerzialisierung und des Vertriebs von ATRIPLA in der Europäische Union finden noch statt.

ATRIPLA ist ein einmal täglich verabreichtes Medikament in Tablettenform, das in den Vereinigten Staaten zur Behandlung von HIV-1-infizierten Erwachsenen sowohl als eigenständige Therapie als auch in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zugelassen ist. Das Produkt enthält 600 mg Efavirenz, nicht-nukleosidischer Hemmstoff der reversen Transkriptase (NNRTI, Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor), 200 mg Emtricitabin und 300 mg Tenofovir Disoproxil Fumarat, beides nukleosidische Hemmstoffe der reversen Transkriptase (NRTIs, Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors). Efavirenz wird von Bristol-Myers Squibb unter der Handelsbezeichnung SUSTIVA(R) in den Vereinigten Staaten, Kanada und sechs europäischen Ländern (in Frankreich, der Republik Irland, Deutschland, Italien, Spanien und im Vereinigten Königreich) vermarktet. In anderen Gebieten, darunter alle übrigen Länder der Europäische Union, wird Efavirenz von Merck & Co., Inc., (ausserhalb der USA und Kanada auch unter MSD bekannt) verkauft und wird in den meisten dieser Länder unter Handelsbezeichnung Stocrin(R) vermarktet. Emtricitabin bzw. Tenofovir Disoproxil Fumarat werden von Gilead Sciences unter den Handelsbezeichnungen Emtriva(R) bzw. Viread(R) verkauft. Die Verbindungen werden gewöhnlich zusammen verschrieben und als einmal täglich einzunehmende fixed-dose Tablette verabreicht und unter der Handelsbezeichnung Truvada(R) zur Verwendung in der Kombinationstherapie vermarktet.

ATRIPLA erhielt am 12. Juli 2006 die Zulassung durch die US-amerikanische Arzneimittelbehörde FDA (U.S. Food and Drug Administration). Das Produkt wird in den Vereinigten Staaten von Bristol-Myers Squibb und Gilead Sciences über ein Joint Venture vermarktet. Die FDA genehmigte auch eine alternative Handelsform von

ATRIPLA in Entwicklungsländern, wo ATRIPLA als weiße Tablette verfügbar sein wird, damit sie sich von der aktuell verfügbaren lachsfarbenen Version in den USA unterscheidet. Gilead und Merck einigten sich in einer separaten Vereinbarung im August 2006 über den Vertrieb des Produktes in Entwicklungsländern.

"Bristol-Myers Squibb engagiert sich für die Bereitstellung effizienter HIV-Therapien für Patienten in aller Welt und freut sich über die Zusammenarbeit zwischen Gilead und Merck zur Umsetzung dieses Ziels mit ATRIPLA", meint Lamberto Andreotti, President, Worldwide Pharmaceuticals bei Bristol-Myers Squibb. "Mit der Anmeldung von ATRIPLA in Europa kommen wir unserem Ziel, erwachsenen, mit HIV/AIDS lebenden Patienten in Europa effiziente Behandlungsoptionen anbieten zu können, einen Schritt näher gekommen."

"Als erste und einziges HIV-Arzneimittel, das nur einmal pro Tag als Tablette eingenommen wird, kann ATRIPLA die Therapie für HIV-infizierte Erwachsene deutlich vereinfachen helfen. Gilead freut über das Zustandekommen der Partnerschaft mit Bristol-Myers Squibb und Merck und über die künftige Zusammenarbeit mit den Kollegen in beiden Unternehmen, deren Ziel es ist, dieses Produkt den in Europa mit HIV lebenden Menschen schnellstmöglich zur Verfügung zu stellen", meint Kevin Young, Executive Vice President, Commercial Operations bei Gilead Sciences.

"ATRIPLA kann für die Patienten und Ärzte in Europa ein wichtiges neues Werkzeug bei der Behandlung von HIV-Infektionen bei Erwachsenen sein", meint Stefan J. Oschmann, President, Europe, Middle East, Africa, Canada von Merck & Co., Inc. "Diese neue Therapie in Form einer Einzeltablette ist beispielhaft für unser Engagement für patientenfreundliche Therapieformen. Wir freuen uns auf die Zusammenarbeit mit BMS, Gilead und den nationalen Gesundheitsbehörden, um ATRIPLA denjenigen, die das Produkt schnellstmöglich brauchen, zur Verfügung stellen zu können."

Wichtige Sicherheitsinformationen über ATRIPLA, Truvada, Viread und Emtriva

Im Zusammenhang mit der Einnahme von Nukleosidanaloga - allein oder in Kombination mit anderen antiretroviralen Medikamenten - wurden Fälle von Laktatazidose und schwerer Hepatomegalie (Lebervergrößerung) mit Steatose (Fettleber), auch mit tödlichem Ausgang, gemeldet. ATRIPLA, Truvada, Viread und Emtriva sind nicht angezeigt zur Behandlung einer chronischen Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV), und es liegen keine Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit dieser Wirkstoffe bei Patienten mit gleichzeitigen HBV- und HIV-Infektionen vor. Bei Patienten, die Emtriva oder Viread (Komponenten von ATRIPLA und Truvada) abgesetzt haben, wurden schwere akute Verschlimmerungen von Hepatitis B berichtet. Bei Patienten, die ATRIPLA, Truvada, Emtriva oder Viread absetzen und die eine gleichzeitige Infektion mit HIV und HBV aufweisen, muss über mehrere Monate eine genaue Überwachung der Leberfunktionen mit klinischen und Laborverfahren erfolgen. Gegebenenfalls kann die Aufnahme einer Behandlung gegen Hepatitis B gerechtfertigt sein.

Patienten sollten sich unbedingt darüber im Klaren sein, dass antiretrovirale Therapien die HIV-Infektion oder AIDS nicht heilen. Es wurden keine Nachweise erbracht, dass sie zur Verringerung des Übertragungsrisikos von HIV auf andere Personen durch sexuellen Kontakt oder Blutkontamination beitragen.

Zusätzliche wichtige Information über ATRIPLA in den Vereinigten

## Staaten

In den Vereinigten Staaten ist ATRIPLA für die alleinige Gabe als vollständige Behandlungsform oder zusammen mit anderen antiretroviralen Wirkstoffen zur Behandlung von HIV-1-Infektionen bei Erwachsenen angezeigt.

Die Verabreichung von ATRIPLA zusammen mit Astemizol, Cisaprid, Midazolam, Triazolam, Mutterkornderivaten oder Voriconazol ist kontraindiziert. Von der konkomitierenden Verwendung von ATRIPLA mit Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) oder Johanniskraut enthaltenden Produkten wird abgeraten. Da ATRIPLA Efavirenz, Emtricitabin und Tenofovir Disoproxil Fumarate enthält, darf ATRIPLA nicht gemeinsam mit SUSTIVA, EMTRIVA, VIREAD oder TRUVADA verabreicht werden. Aufgrund der Ähnlichkeiten von Emtricitabin und Lamivudin darf ATRIPLA nicht gleichzeitig mit Medikamenten verordnet werden, die Lamivudin enthalten, wie z. B. Combivir(R), Epivir(R), Epivir-HBV(R), Epzicom(TM) oder Trizivir(R).

Bei mit Efavirenz behandelten Patienten wurden schwere psychische Nebenwirkungen berichtet, darunter schwere Depression (2,4 %), Selbstmordgedanken (0,7 %), Selbstmordversuche mit nicht-tödlichem Ausgang (0,5 %), aggressives Verhalten (0,4 %), paranoide Reaktionen (0,4 %) sowie manische Reaktionen (0,2 %). Neben Efavirenz wurden in einer klinischen Studie über die Zunahme psychischer Symptome hinaus weitere Faktoren ermittelt, wie der intravenöse Gebrauch von Drogen, psychiatrische Anamnese/Behandlung und die Einnahme von Psychopharmaka. Gelegentlich wurde von Selbstmord, Sinnestäuschungen und psychoseartigem Verhalten berichtet, wobei nicht festgestellt werden konnte, ob Efavirenz die Ursache dafür war. Bei Patienten mit schweren psychischen Nebenwirkungen muss eine sofortige Beurteilung erfolgen, um zu entscheiden, ob die Vorteile einer fortgesetzten Behandlung die Risiken überwiegen. Dreiundfünfzig Prozent der Patienten berichteten bei der Einnahme von Efavirenz von Symptomen des zentralen Nervensystems, darunter Schwindelgefühle (28,1 %), Schlaflosigkeit (16,3 %), Konzentrationsstörungen (8,3 %), Schläfrigkeit (7,0 %), anomale Träume (6,2 %) und Halluzinationen (1,2 %), im Vergleich zu 25 % der in den Kontrollgruppen behandelten Patienten. Diese Symptome setzen in der Regel am 1. oder 2. Behandlungstag ein und verlieren sich nach den ersten zwei bis vier Behandlungswochen; ernste Symptome wurden bei 2,0 % der Patienten und 2,1 % der Patienten, die die Therapie absetzten festgestellt. Nach vierwöchiger Behandlung wiesen 5 % bis 9 % der mit Efavirenz behandelten Patienten Symptome des zentralen Nervensystems von mindestens mittlerer Schwere auf. Nervensystemsymptome sind kein Anzeichen für die allgemein weniger häufig auftretenden psychiatrischen Symptome.

ATRIPLA sollte Patienten mit einer Kreatinin-Clearance unter 50 ml/Min. nicht verordnet werden. Nierenfunktionsstörungen, einschliesslich Fälle von akutem Nierenversagen und Fanconi-Syndrom (Schädigung der Nierentubuli mit schwerer Hypophosphatämie), wurden im Zusammenhang mit der Verwendung von Tenofovir Disoproxil Fumarat gemeldet, meistens bei Patienten mit zugrunde liegenden System- oder Nierenerkrankungen oder bei Patienten, die konkomitierend weitere Medikamente mit nephrotoxischen Nebenwirkungen einnehmen. Einige Fälle traten bei Patienten auf, bei denen keine Risikofaktoren festgestellt wurden. ATRIPLA sollte möglichst nicht gleichzeitig oder kurz nach einem nephrotoxischen Wirkstoff verabreicht werden.

ATRIPLA könnte fruchtschädigende Wirkung haben, wenn es im ersten Drittel einer Schwangerschaft verabreicht wird. Während der Einnahme von ATRIPLA darf es zu keiner Schwangerschaft kommen und es darf

nicht gestillt werden. Für die Empfängnisverhütung muss stets eine Barriere­methode verwendet werden, beispielsweise orale oder andere hormonelle Verhütungsmittel. Sollte die Patientin während der Einnahme von ATRIPLA schwanger werden, muss sie über die potenzielle Schädigung des Fötus informiert werden.

Leichte bis moderate Hautausschläge sind eine häufige Nebenwirkung von Efavirenz. Bei kontrollierten klinischen Studien zeigten 26 % der mit Efavirenz behandelten Patienten neu einsetzende Hautausschläge, gegenüber 17 % der in den Kontrollgruppen behandelten Patienten. Im Zusammenhang mit Emtricitabin kann es auch zu Hautverfärbungen kommen. ATRIPLA sollte abgesetzt werden, wenn Patienten schwere Hautausschläge entwickeln, die mit Blasen, Schuppung, Schleimhautbefall oder Fieber einhergehen. Bei Patienten mit bekannter oder vermuteter Hepatitis B oder C und bei gleichzeitiger Verabreichung von ATRIPLA und Ritonavir oder anderen lebertoxischen Medikamenten müssen die Leberenzyme überwacht werden. Bei Tenofovir Disoproxil Fumarat wurden Abnahmen der mineralischen Knochendichte beobachtet. Bei Patienten mit einer Vorgeschichte von Krampfanfällen muss ATRIPLA mit Vorsicht eingesetzt werden. Bei mit Efavirenz behandelten Patienten wurden Krämpfe beobachtet, wobei in der Regel eine bekannte Vorgeschichte von Krampfanfällen vorlag. Bei Patienten, die eine antiretrovirale Behandlung erhielten, wurden Verteilungsveränderungen und/oder Ansammlungen des Körperfetts beobachtet. Bei mit antiretroviraler Kombinationstherapie, einschliesslich der Komponenten von ATRIPLA, behandelten Patienten wurden Fälle des immunrekonstitutionellen Syndroms berichtet.

Die gleichzeitige Verabreichung von ATRIPLA und Atazanavir wird nicht empfohlen, da eine Abnahme der Konzentration von Atazanavir zu befürchten ist. Von Atazanavir und Lopinavir/Ritonavir ist bekannt, dass sie die Tenofovir-Konzentrationen erhöhen. Bei Patienten, die gleichzeitig mit Lopinavir/Ritonavir und ATRIPLA behandelt werden, muss überwacht werden, ob Nebenwirkungen durch Tenofovir auftreten. ATRIPLA muss abgesetzt werden, wenn Patienten Nebenwirkungen durch Tenofovir entwickeln. Die gleichzeitige Gabe von ATRIPLA und Didanosin muss mit Vorsicht erfolgen. Bei Patienten, die mit dieser Kombination behandelt werden, muss eine sorgfältige Überwachung auf Nebenwirkungen durch Didanosin erfolgen. Die vollständige Liste der Wechselwirkungen mit anderen Wirkstoffen befindet sich im ausführlichen Beipackzettel.

In Studie 934 wurden bei folgende Nebenwirkungen der Stufen zwei bis vier während 48 Wochen bei mit Efavirenz, Emtricitabin und Tenofovir Disoproxil Fumarat behandelten Patienten beobachtet: Schwindelgefühl (8 %), Nausea (8 %), Diarrhoe (7 %), Müdigkeit (7 %), Kopfschmerz (5 %), Exanthem (5 %), Sinusitis (4 %), Depression (4 %), Insomnie (4 %) und abnormale Träume (4 %).

Die korrekte Dosierung von ATRIPLA ist eine Tablette (mit 600 mg Efavirenz, 200 mg Emtricitabin und 300 mg Tenofovir Disoproxil Fumarat), die einmal täglich oral auf nüchternen Magen einzunehmen ist. Die Verabreichung vor dem Zubettgehen werden die Symptome des zentralen Nervensystems mitunter besser vertragen. Von der Verabreichung von ATRIPLA an Patienten, die jünger als 18 Jahre sind, wird abgeraten.

#### Wichtige Informationen über Efavirenz

Efavirenz ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Wirkstoffen angezeigt zur Behandlung von HIV-1-Infektion. Diese Indikation basiert auf zwei klinischen Studien von mindestens einjähriger Dauer, in denen die anhaltende Unterdrückung von HIV-RNS

nachgewiesen werden konnte.

Die Verabreichung zusammen mit Astemizol, Cisaprid, Midazolam, Triazolam, Mutterkornderivaten oder Voriconazol ist kontraindiziert. Von der konkomitierenden Verwendung von Efavirenz mit Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) oder Johanniskraut enthaltenden Produkten wird abgeraten. Diese Aufzählung von Medikamenten ist unvollständig.

Bei mit Efavirenz behandelten Patienten wurden schwere psychische Nebenwirkungen berichtet, darunter schwere Depression (2,4 %), Selbstmordgedanken (0,7 %), Selbstmordversuche mit nicht-tödlichem Ausgang (0,5 %), aggressives Verhalten (0,4 %), paranoide Reaktionen (0,4 %) sowie manische Reaktionen (0,2 %). Neben Efavirenz wurden in einer klinischen Studie über die Zunahme psychischer Symptome hinaus weitere Faktoren ermittelt, wie der intravenöse Gebrauch von Drogen, psychiatrische Anamnese/Behandlung und die Einnahme von Psychopharmaka. Gelegentlich wurde von Selbstmord, Sinnestäuschungen und psychoartigem Verhalten berichtet, wobei nicht festgestellt werden konnte, ob Efavirenz die Ursache dafür war. Bei Patienten mit schweren psychischen Nebenwirkungen muss eine sofortige Beurteilung erfolgen, um zu entscheiden, ob die Vorteile einer fortgesetzten Behandlung die Risiken überwiegen. Dreiundfünfzig Prozent der Patienten berichteten bei der Einnahme von Efavirenz von Symptomen des zentralen Nervensystems, darunter Schwindelgefühle (28,1 %), Schlaflosigkeit (16,3 %), Konzentrationsstörungen (8,3 %), Schläfrigkeit (7,0 %), anomale Träume (6,2 %) und Halluzinationen (1,2 %), im Vergleich zu 25 % der in den Kontrollgruppen behandelten Patienten. Diese Symptome setzen in der Regel am ersten oder zweiten Behandlungstag ein und verlieren sich nach den ersten 2-4 Behandlungswochen. Nach vierwöchiger Behandlung wiesen 5 % bis 9 % der mit Efavirenz behandelten Patienten Symptome des zentralen Nervensystems von mindestens mittlerer Schwere auf. Nervensystemsymptome sind kein Anzeichen für die allgemein weniger häufig auftretenden schweren psychiatrischen Symptome.

Efavirenz könnte fruchtschädigende Wirkung haben, wenn es im ersten Drittel einer Schwangerschaft verabreicht wird. Während der Einnahme von Efavirenz darf es zu keiner Schwangerschaft kommen und es darf nicht gestillt werden. Für die Empfängnisverhütung muss stets eine Barriere methode verwendet werden, beispielsweise orale oder andere hormonelle Verhütungsmittel. Sollte die Patientin während der Einnahme von Efavirenz schwanger werden, muss sie über die potenzielle Schädigung des Fötus informiert werden.

Leichte bis moderate Hautausschläge sind eine häufige Nebenwirkung von Efavirenz. Bei kontrollierten klinischen Studien zeigten 26 % der mit Efavirenz behandelten Patienten neu einsetzende Hautausschläge, gegenüber 17 % der in den Kontrollgruppen behandelten Patienten. Efavirenz sollte abgesetzt werden, wenn Patienten schwere Hautausschläge entwickeln, die mit Blasen, Schuppung, Schleimhautbefall oder Fieber einhergehen. Hautausschläge sind häufiger und häufig schwerer bei pädiatrischen Patienten.

Bei Patienten mit bekannter oder vermuteter Hepatitis B oder C sowie bei gleichzeitiger Gabe von Efavirenz und Ritonavir oder anderen lebertoxischen Medikamenten müssen die Leberenzyme überwacht werden. Bei Patienten mit einer Vorgeschichte von Krampfanfällen muss Efavirenz mit Vorsicht eingesetzt werden. Bei mit Efavirenz behandelten Patienten wurden Krämpfe beobachtet, wobei in der Regel eine bekannte Vorgeschichte von Krampfanfällen vorlag. Bei Patienten, die eine antiretrovirale Therapie erhielten, wurden Verteilungsveränderungen und/oder Ansammlungen des Körperfetts beobachtet. Es konnte kein kausaler Zusammenhang nachgewiesen werden.

Bei mit antiretroviraler Kombinationstherapie, auch bei mit Efavirenz behandelten Patienten wurden Fälle des immunrekonstitutionellen Syndroms berichtet.

Efavirenz sollte auf leeren Magen eingenommen werden, am besten vor dem Zubettgehen. Die erhöhten Konzentrationen nach der Einnahme von Efavirenz in Verbindung mit Essen können zu häufigeren Nebenwirkungen führen. Die Verabreichung vor dem Zubettgehen werden die Symptome des zentralen Nervensystems mitunter besser vertragen.

Zusätzliche wichtige Informationen über Truvada

Truvada ist eine Fixdosenkombination aus 200 mg Emtriva(R) (Emtricitabin) und 300 mg Viread(R)(Tenofovir Disoproxilfumarat) in Form einer Tablette, die einmal täglich einzunehmen ist. In den USA ist Truvada in Kombination mit weiteren antiretroviralen Wirkstoffen (wie nicht-nukleosidische Hemmstoffe der reversen Transkriptase bzw. NNRTI oder Protease-Hemmern) angezeigt zur Behandlung von HIV-1-Infektion bei Erwachsenen. Truvada darf nicht zusammen mit Emtriva, Viread oder Lamivudin enthaltenden Produkten verabreicht werden, und es wird davon abgeraten, Truvada als Komponente einer Dreifach-Nukleosid-Therapie einzusetzen. Bei vorbehandelten Patienten sollten bei der Entscheidung über den Einsatz von Truvada Labortests und die Behandlungsvorgeschichte mit einbezogen werden.

Die klinische Studie 934 unterstützt den Einsatz von Truvada-Tabletten zur Behandlung von HIV-1-Infektion. Zusätzliche Daten, die den Einsatz von Truvada unterstützen, stammen aus Studie 903, bei der Viread und Lamivudin kombiniert bei nicht vorbehandelten Erwachsenen eingesetzt wurden sowie aus der klinischen Studie 303, bei der Emtriva und Lamivudin als Teil von Kombinationstherapien vergleichbare Wirksamkeit, Sicherheit und Resistenzmuster zeigten.

Für Truvada wurden keine Studien zur Wechselwirkung mit anderen Wirkstoffen durchgeführt. Es wurden Wechselwirkungen mit anderen Wirkstoffen beobachtet, wenn Didanosin, Atazanavir oder Lopinavir/Ritonavir zusammen mit Viread, einer Komponente von Truvada, verabreicht werden; in solchen Fällen kann es erforderlich sein, die Dosis anzupassen. Es liegen keine Daten vor, um eine Empfehlung für die Anpassung der Dosis bei Patienten mit einem Körpergewicht von unter 60 kg zu geben. In der Europäischen Union wird von der gemeinsamen Verabreichung von Tenofovir Disoproxil Fumarat und Didanosin abgeraten, wenn dies nicht zwingend erforderlich ist. Bei Patienten, die gleichzeitig mit Atazanavir oder Lopinavir/Ritonavir und Truvada behandelt werden, muss eine Überwachung auf Nebenwirkungen durch Truvada erfolgen, die u. U. das Absetzen erforderlich machen. Bei gleichzeitiger Verabreichung mit Truvada wird die Kombination von Atazanavir 300 mg und Ritonavir 100 mg empfohlen. Atazanavir ohne Ritonavir darf nicht gemeinsam mit Truvada verordnet werden.

Vierhundertsebenundvierzig mit HIV-1 infizierte Patienten erhielten in klinischen Studien 48 Wochen lang eine Kombinationstherapie mit Emtriva und Viread sowie entweder einem nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptasehemmer (Studie 934) oder einem Proteasehemmer. Die in Studie 934 beobachteten Nebenwirkungen waren im Allgemeinen mit denen aus anderen Studien identisch, sowohl für erfahrene als auch für behandlungsnaive Patienten, die Viread und/oder Emtriva erhielten, und den Nebenwirkungen, die bei mindestens 5 % der Patienten der Viread-/Emtriva-Gruppe von Studie 934 beobachtet wurden, zählen Diarrhoe, Nausea, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Schwindelgefühle und Hautausschlag.

Nierenfunktionsstörungen, einschliesslich Fälle von akutem Nierenversagen und Fanconi-Syndrom (Schädigung der Nierentubuli mit schwerer Hypophosphatämie), wurden im Zusammenhang mit dem Einsatz von Viread berichtet, einer Komponente von Truvada (Emtricitabin und Tenofovir Disoproxil Fumarat). Nierenfunktionsstörungen traten am häufigsten bei Patienten mit zugrunde liegenden System- oder Nierenerkrankungen auf oder bei Patienten, die gleichzeitig weitere Medikamente mit nephrotoxischen Wirkstoffen einnehmen. Einige Fälle sind jedoch auch bei Patienten ohne festgestellte Risikofaktoren aufgetreten. Im Zusammenhang mit der Verwendung von Viread wurde eine Abnahme der Knochendichte im Bereich der Lendenwirbel und der Hüfte beobachtet. Die Auswirkungen der im Zusammenhang mit Viread aufgetretenen Veränderungen der Knochendichte und der biochemischen Marker auf die langfristige Knochengesundheit und das zukünftige Frakturrisiko sind unbekannt. Bei Patienten, die eine antiretrovirale Kombinationstherapie erhielten, wurden Verteilungsveränderungen und/oder Ansammlungen des Körperfetts beobachtet. Die Ursache und die langfristigen gesundheitlichen Auswirkungen auf diese Leiden sind unbekannt. Bei mit antiretroviraler Kombinationstherapie, einschliesslich Truvada, Viread und Emtriva, behandelten Patienten wurden Fälle des immunrekonstitutionellen Syndroms berichtet.

Im Zusammenhang mit Emtriva, einer Komponente von Truvada, wurden Hautverfärbungen berichtet, die sich als Hyperpigmentierung der Handflächen und/oder der Fusssohlen äussern. Die Hautverfärbungen waren in der Regel leicht und asymptomatisch, ihre Mechanismen und klinische Signifikanz sind unbekannt.

Die Ausgangsverbindung von Viread wurde durch gemeinsame Forschungsanstrengungen von Dr. Antonin Holy, Institut für organische Chemie und Biochemie, Akademie der Wissenschaften der Tschechischen Republik (IOCB) in Prag und Dr. Erik DeClercq, Rega-Institut für medizinische Forschung, Katholische Universität Löwen (Belgien) entdeckt.

#### Unternehmensprofil Bristol-Myers Squibb

Bristol-Myers Squibb ist ein globales Pharmaunternehmen mit den zugehörigen Gesundheitsprodukten. Bristol-Myers Squibb können Sie im Internet unter <http://www.bms.com> besuchen.

#### Unternehmensprofil Gilead Sciences

Gilead Sciences ist eine biopharmazeutische Gesellschaft, die innovative Therapiemittel in Bereichen, in denen der medizinische Bedarf bisher nicht gedeckt ist, entdeckt, entwickelt und vermarktet. Die Mission des Unternehmens ist die Förderung der Versorgung von Patienten, die weltweit an lebensbedrohenden Erkrankungen leiden. Gilead hat seine Unternehmenszentrale in Foster City im US-Bundesstaat Kalifornien sowie Niederlassungen in Nordamerika, Europa und Australien. Besuchen Sie Gilead im Internet unter <http://www.gilead.com>.

#### Unternehmensprofil Merck

Merck & Co. Inc., das Unternehmen, das ausserhalb der USA unter Merck Sharp & Dohme (MSD) firmiert, ist eine globale forschende Pharmagesellschaft, die sich vorrangig dem Wohl der Patienten verpflichtet fühlt. Merck wurde 1891 gegründet und ist heute in der Entdeckung, Entwicklung, Fertigung und Vermarktung von Impfstoffen und Arzneimitteln zur Deckung des bisher nicht gedeckten medizinischen Bedarfs tätig. Die Gesellschaft widmet umfangreiche Aktivitäten dem verbesserten Zugang zu Arzneimitteln durch weit reichende Programme, in denen nicht nur Merck-Arzneimittel gespendet

werden, sondern auch dazu beigetragen wird, dass diese zu den bedürftigen Menschen gelangen. Merck veröffentlicht darüber hinaus unverfälschte Gesundheitsinformationen als non-profit Service. Weitere Informationen finden Sie unter <http://www.merck.com>.

#### Forward-Looking Statements (prognoseartige Aussagen)

##### Prognoseartige Aussagen von Bristol-Myers Squibb

Diese Presseerklärung enthält hinsichtlich der Produktentwicklung prognoseartige Aussagen ("Forward-Looking Statements") im Sinne des Private Securities Litigation Reform-Gesetzes von 1995. Derartige prognoseartigen Aussagen basieren auf gegenwärtigen Erwartungen und unterliegen dementsprechend Risiken und Unsicherheiten, darunter auch Faktoren, die eine wie auch immer geartete Verzögerung, Ableitung oder Änderung all dieser Aussagen zur Folge haben und dazu führen können, dass die tatsächlichen Folgerungen und Resultate in wesentlichen Punkten von den gegenwärtigen Erwartungen abweichen. Für keine der prognoseartigen Aussagen kann garantiert werden, dass sie eintreffen werden. Unter anderen Risiken kann auch nicht garantiert werden, dass das Kombinationsprodukt in der Europäischen Union oder anderen geografischen Regionen die Marktzulassung erhält und dass es, wenn die Zulassung erteilt wird, kommerziell erfolgreich vermarktet werden kann. Es gibt auch keine Garantie, dass die Diskussionen zwischen den drei Unternehmen hinsichtlich der Herstellungs-, Vermarktungs- und Vertriebsvereinbarung von ATRIPLA in der Europäischen Union erfolgreich abgeschlossen und umgesetzt werden können. Die prognoseartigen Aussagen in dieser Pressemitteilung müssen zusammen mit den zahlreichen Unsicherheiten bewertet werden, die zum Geschäft von Bristol-Myers Squibb dazugehören. Das gilt insbesondere für diejenigen Unsicherheiten und Risiken, die in der Erörterung der "Cautionary Factors" (Warnhinweisen) in Bristol-Myers Squibbs Jahresbericht auf Formblatt 10-K für das mit dem 31. Dezember 2005 endende Geschäftsjahr sowie in unserem Vierteljahresbericht auf Formblatt 10-Q erwähnt werden. Bristol-Myers Squibb ist nicht verpflichtet, beliebige prognoseartige Aussagen öffentlich zu aktualisieren, ob aufgrund neuer Informationen, künftiger Ereignisse oder anderer Faktoren.

##### Prognoseartige Aussagen von Gilead

Diese Pressemitteilung enthält "Forward-Looking Statements" (prognoseartige Aussagen) im Sinne des US-Anlegerschutzgesetzes "Private Securities Litigation Reform Act" von 1995, die Risiken, Unwägbarkeiten und anderen Faktoren unterliegen, darunter das Risiko, dass Ärzte und Zulassungsbehörden möglicherweise keine Vorteile von ATRIPLA gegenüber anderen antiretroviralen Medikamenten sehen und daher möglicherweise zögern, das Produkt zu verordnen. Diese Risiken, Unwägbarkeiten und sonstigen Faktoren können zu einer erheblichen Abweichung der tatsächlichen Ergebnisse von den in den prognoseartigen Aussagen genannten Ergebnissen führen. Der Leser wird aufgefordert, sich nicht auf diese prognoseartigen Aussagen zu verlassen. Diese und andere Risiken werden ausführlich im Jahresbericht von Gilead auf Formblatt 10-K für das Jahr bis zum 31. Dezember 2005 erläutert, der bei der US-Börsenaufsichtsbehörde SEC eingereicht wurde. Alle prognoseartigen Aussagen beruhen auf den Gilead gegenwärtig vorliegenden Informationen, und Gilead übernimmt keine Verpflichtung zur Aktualisierung solcher prognoseartigen Aussagen.

##### Prognoseartige Aussagen von Merck

Diese Pressemitteilung enthält "Forward-Looking Statements"

(prognoseartige Aussagen) im Sinne der Definition dieses Begriffes im Private Securities Litigation Reform Act of 1995. Diese Aussagen beruhen auf den derzeitigen Erwartungen der Geschäftsleitung und beinhalten Risiken und Unwägbarkeiten, die zu einer erheblichen Abweichung der Ergebnisse von den in den prognoseartigen Aussagen angegebenen Resultaten führen können. Die prognoseartigen Aussagen können Aussagen über Produktentwicklung, Produktpotenzial oder finanzielle Ergebnisse betreffen. Keine prognoseartige Aussage kann garantiert werden, und die tatsächlichen Ergebnisse können erheblich von den Prognosen abweichen. Merck ist nicht verpflichtet, beliebige prognoseartige Aussagen öffentlich zu aktualisieren, ob aufgrund neuer Informationen, künftiger Ereignisse oder anderer Faktoren. Prognoseartige Aussagen in dieser Pressemitteilung sollten zusammen mit den vielen Unwägbarkeiten beurteilt werden, die sich auf das Geschäft von Merck auswirken, insbesondere solchen, die in den Warnhinweisen in Item 1 von Mercks Formblatt 10-K für das mit dem 31. Dezember 2005 endende Geschäftsjahr und in den regelmässigen Berichten des Unternehmens auf Formular 10-Q und Formular 8-K enthalten sind und die das Unternehmen durch Bezugnahme in diese Pressemitteilung aufnimmt.

ATRIPLA ist eine Marke von Bristol-Myers Squibb & Gilead Sciences, LLC.

SUSTIVA ist eine eingetragene Marke von Bristol-Myers Squibb Pharma Company.

Stocrin ist eine eingetragene Marke von Merck & Co., Inc.

Truvada, Viread und Emtriva sind eingetragene Marken von Gilead Sciences, Inc.

Website: <http://www.bms.com>

Pressekontakt:

Ansprechpartner Presse - Brian Henry, Tel. +33-1-58-83-69-38 bzw. Sonia Choi, Tel. +1-609-252-5132; Ansprechpartner Investoren - John Elicker, Tel. +1-212-546-3775, jeweils Bristol-Myers Squibb; oder Ansprechpartner Presse - James Loduca, Tel. +1-650-522-5908 bzw. Ansprechpartner Anleger - Susan Hubbard, Tel. +1-650-522-5715, jeweils Gilead Sciences; bzw. Ansprechpartner Presse - Chris Loder, Tel. +1-908-423-3786 bzw. Ansprechpartner Anleger - Graeme Bell, Tel. +1-908-423-5185, jeweils Merck & Co., Inc.

Diese Meldung kann unter <https://www.presseportal.ch/de/pm/100016013/100517286> abgerufen werden.