

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil AL 200 mg/
245 mg Filmtabletten

**2. Qualitative und quantitative
Zusammensetzung**

Jede Filmtablette enthält 200 mg Emtricitabin und 300,6 mg Tenofoviridisoproxilsuccinat (entsprechend 245 mg Tenofoviridisoproxil).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 96 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette

Blaue, kapselförmige, beidseitig flache Filmtablette mit den Abmessungen 19,3 mm × 8,8 mm ± 5%.

4. Klinische Angaben**4.1 Anwendungsgebiete*****Behandlung einer HIV-1-Infektion***

Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil AL wird in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung HIV-1-infizierter Erwachsener angewendet (siehe Abschnitt 5.1).

Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil AL wird außerdem zur Behandlung HIV-1-infizierter Jugendlicher angewendet, bei denen der Einsatz von First-Line-Arzneimitteln aufgrund einer Resistenz gegenüber NRTI oder aufgrund von Unverträglichkeiten ausgeschlossen ist (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).

Prä-Expositions-Prophylaxe (PrEP):

Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil AL wird in Kombination mit Safer-Sex-Praktiken für die Prä-Expositions-Prophylaxe zur Reduktion des Risikos einer sexuell erworbenen HIV-1-Infektion bei Erwachsenen und Jugendlichen mit hohem HIV-Risiko angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Anwendung von Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil AL sollte nur durch einen Arzt eingeleitet werden, der in der Behandlung der HIV-Infektion erfahren ist.

Dosierung

Behandlung von HIV bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg:
Eine Tablette einmal täglich.

Prävention von HIV bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg:
Eine Tablette einmal täglich.

Emtricitabin und Tenofoviridisoproxil stehen auch als Einzelpräparate für die Behandlung einer HIV-1-Infektion zur Verfügung, falls ein Absetzen oder eine Dosisanpassung für einen der Wirkstoffe von Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil AL notwendig ist. Bitte beachten Sie in diesem Fall die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) zu diesen Arzneimitteln.

Falls die Einnahme von Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil AL um bis zu 12 Stunden gegenüber der gewohnten Einnahmezeit versäumt wird, sollte die Einnahme von Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil AL so bald wie möglich nachgeholt und das gewohnte Einnahmeschema fortgesetzt werden. Falls die Einnahme von Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil AL um mehr als 12 Stunden versäumt wird und es fast Zeit für die nächste Dosis ist, sollte die versäumte Dosis nicht nachgeholt, sondern einfach das gewohnte Einnahmeschema fortgesetzt werden.

Falls es innerhalb von 1 Stunde nach der Einnahme von Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil AL zu Erbrechen kommt, sollte eine weitere Tablette eingenommen werden. Falls es später als 1 Stunde nach der Einnahme von Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil AL zu Erbrechen kommt, sollte keine zweite Dosis eingenommen werden.

Besondere Patientengruppen**Ältere Patienten**

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Emtricitabin und Tenofovir werden über die Niere eliminiert, und die Exposition gegenüber Emtricitabin und Tenofovir steigt bei Personen mit Nierenfunktionsstörungen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Erwachsene mit Nierenfunktionsstörung

Bei Personen mit einer Kreatinin-Clearance (CrCl) <80 ml/min sollte Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil AL nur dann eingesetzt werden, wenn der mögliche Nutzen gegenüber dem möglichen Risiko überwiegt. Siehe Tabelle 1.

Kinder und Jugendliche mit Nierenfunktionsstörung

Die Anwendung wird bei Personen unter 18 Jahren mit Nierenfunktionsstörung nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Leberfunktionsstörung

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

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil bei Kindern im Alter von unter 12 Jahren ist nicht erwiesen (siehe Abschnitt 5.2).

Art der Anwendung

Orale Anwendung. Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil AL sollte möglichst zu einer Mahlzeit eingenommen werden.

Die Filmtablette kann in ca. 100 ml Wasser, Orangensaft oder Traubensaft aufgelöst und dann unverzüglich eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

Anwendung zur Prä-Expositions-Prophylaxe bei Personen mit unbekanntem oder positivem HIV-1-Status.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**Patienten mit HIV-1-Mutationen**

Die Anwendung von Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil sollte bei antiretroviral vorbehandelten Patienten mit HIV-1-Infektion und nachgewiesener K65R-Mutation vermieden werden (siehe Abschnitt 5.1).

Tabelle 1: Dosierungsempfehlungen bei Erwachsenen mit Nierenfunktionsstörung

	Behandlung einer HIV-1-Infektion	Prä-Expositions-Prophylaxe
Leichte Nierenfunktionsstörung (CrCl 50–80 ml/min)	Begrenzte Daten aus klinischen Studien unterstützen die einmal tägliche Dosierung (siehe Abschnitt 4.4).	Begrenzte Daten aus klinischen Studien unterstützen die einmal tägliche Dosierung bei Personen ohne HIV-1-Infektion mit einer CrCl von 60–80 ml/min. Für Personen ohne HIV-1-Infektion mit einer CrCl <60 ml/min gibt es keine Daten. Daher wird die Einnahme in dieser Population nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).
Mittelgradige Nierenfunktionsstörung (CrCl 30–49 ml/min)	Empfohlen ist die Anwendung alle 48 Stunden. Dies basiert auf der Modellierung von pharmakokinetischen Daten zu Emtricitabin und Tenofoviridisoproxil nach Einmalgabe bei nicht HIV-infizierten Probanden mit unterschiedlich ausgeprägten Nierenfunktionsstörungen (siehe Abschnitt 4.4).	Die Einnahme wird in dieser Population nicht empfohlen.
Schwere Nierenfunktionsstörung (CrCl <30 ml/min) und hämodialysepflichtige Patienten	Die Einnahme wird nicht empfohlen, weil die erforderliche Dosisreduktion mit der Kombinationstablette nicht erreicht werden kann.	Die Einnahme wird in dieser Population nicht empfohlen.

Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil AL 200 mg/245 mg Filmtabletten

ALIUD PHARMA

Gesamtstrategie zur Prävention einer HIV-1-Infektion

Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil ist bei der Prävention einer HIV-1-Infektion nicht immer wirksam. Der Zeitraum bis zum Eintreten des Schutzes nach Beginn der Anwendung von Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil ist unbekannt.

Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil sollte zur Prä-Expositions-Prophylaxe nur als Teil einer Gesamtstrategie zur Prävention einer HIV-1-Infektion im Rahmen weiterer HIV-1-Präventionsmaßnahmen angewendet werden (z.B. die regelmäßige und korrekte Verwendung eines Kondoms, Kenntnis des HIV-1-Status, regelmäßige Untersuchung auf andere sexuell übertragbare Infektionen).

Risiko einer Resistenz bei unerkannter HIV-1-Infektion:

Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil sollte zur Reduktion des Risikos einer HIV-1-Ansteckung nur bei nachweislich HIV-negativen Personen angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Während der Anwendung von Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil zur Prä-Expositions-Prophylaxe sollte der HIV-negative Befund in regelmäßigen Abständen (z.B. mindestens alle 3 Monate) mit Hilfe eines Antigen-/Antikörper-Tests bestätigt werden.

Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil allein stellt kein vollständiges HIV-1-Behandlungsschema dar. Bei Personen mit unentdeckter HIV-1-Infektion, die nur Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil einnahmen, ist es zu HIV-1-Resistenzmutationen gekommen.

Falls klinische Symptome im Sinne einer akuten Virusinfektion auftreten und eine kürzliche (<1 Monat) Exposition gegenüber HIV-1 vermutet wird, sollte die Anwendung von Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil um mindestens einen Monat verschoben und der negative HIV-1-Status erneut bestätigt werden, bevor eine Prä-Expositions-Prophylaxe mit Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil begonnen wird.

Bedeutung der Adhärenz:

Die Wirksamkeit von Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil bezüglich der Reduktion des Risikos einer Ansteckung mit HIV-1 ist stark von der Adhärenz abhängig, wie anhand der messbaren Wirkstoffkonzentrationen im Blut gezeigt (siehe Abschnitt 5.1). Personen ohne HIV-1-Infektion sollten in regelmäßigen Abständen dahingehend beraten werden, dass das empfohlene tägliche Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil-Dosierungsschema strikt einzuhalten ist.

Patienten mit Hepatitis-B- oder -C-Virusinfektion

HIV-1-infizierte Patienten mit chronischer Hepatitis B oder C, die eine antiretrovirale Therapie erhalten, weisen ein erhöhtes Risiko für das Auftreten schwerwiegender, möglicherweise letal verlaufender hepatischer Nebenwirkungen auf. Ärzte sollten die aktuellen HIV-Behandlungsleitlinien für das Management von HIV-1-Infektionen bei Patienten, die gleichzeitig mit Hepatitis-B-Virus (HBV) oder Hepatitis-C-Virus (HCV) infiziert sind, beachten.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil zur Prä-Exposi-

tions-Prophylaxe bei Patienten mit HBV- oder HCV-Infektion sind nicht erwiesen.

Bitte beachten Sie bei gleichzeitiger antiviraler Therapie zur Behandlung einer Hepatitis B oder C auch die jeweilige Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) der angewendeten Arzneimittel. Siehe auch unter *Anwendung mit Ledipasvir und Sofosbuvir bzw. Sofosbuvir und Velpatasvir* weiter unten.

Tenofovirdisoproxil ist für die Behandlung von HBV indiziert, und Emtricitabin hat in pharmakodynamischen Studien eine Aktivität gegen HBV gezeigt, aber die Sicherheit und Wirksamkeit von Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil bei Patienten mit einer chronischen HBV-Infektion sind nicht speziell erwiesen worden.

Das Absetzen der Therapie mit Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil bei Patienten mit HBV-Infektion kann mit schweren akuten Exazerbationen der Hepatitis einhergehen. Patienten mit HBV-Infektion, die Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil absetzen, sollten auch nach Beendigung der Behandlung mit Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil noch mehrere Monate lang sorgfältig klinisch und durch Labortests überwacht werden. Unter Umständen kann die Wiederaufnahme einer Hepatitis-B-Therapie angezeigt sein. Bei Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung oder Zirrhose wird eine Beendigung der Behandlung nicht empfohlen, da eine Exazerbation nach Behandlungsende zur hepatischen Dekompensation führen kann.

Lebererkrankung

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil wurden bei Patienten mit vorbestehenden signifikanten Leberfunktionsstörungen nicht bestimmt. Die Pharmakokinetik von Tenofovir wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen untersucht. Es ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Pharmakokinetik von Emtricitabin wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen nicht untersucht. Aufgrund der minimalen Metabolisierung durch die Leber und des renalen Eliminationsweges von Emtricitabin ist es unwahrscheinlich, dass bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen eine Anpassung der Dosierung von Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil erforderlich ist (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Bei HIV-1-infizierten Patienten mit vorbestehender Leberfunktionsstörung, einschließlich einer chronischen aktiven Hepatitis, kommt es unter einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) häufiger zu Anomalien der Leberfunktion. Diese Patienten müssen gemäß der üblichen Praxis überwacht werden. Zeigen diese Patienten Anzeichen einer Verschlimmerung der Lebererkrankung, muss eine Therapieunterbrechung oder ein Therapieabbruch erwogen werden.

Auswirkungen auf die Nieren und Knochen bei Erwachsenen

Auswirkungen auf die Niere

Emtricitabin und Tenofovir werden hauptsächlich über die Nieren durch eine Kombination aus glomerulärer Filtration und aktiver tubulärer Sekretion ausgeschieden. Nierenversagen, Nierenfunktionsstörungen, erhöhtes Kreatinin, Hypophosphatämie und proxi-

male Tubulopathie (einschließlich Fanconi-Syndrom) wurden im Zusammenhang mit der Anwendung von Tenofovirdisoproxil berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Überwachung der Nierenfunktion

Es wird empfohlen, vor Beginn der Therapie einer HIV-1-Infektion oder einer Prä-Expositions-Prophylaxe mit Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil bei allen Patienten die Kreatinin-Clearance zu berechnen.

Bei Personen ohne Risikofaktoren für eine Nierenfunktionsstörung wird empfohlen, die Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance und Serumphosphat) nach 2 bis 4 Behandlungswochen, nach 3 Behandlungsmonaten und danach alle 3 bis 6 Monate zu überwachen.

Bei Personen mit einem Risiko für eine Nierenfunktionsstörung ist eine häufigere Überwachung der Nierenfunktion erforderlich.

Siehe auch unter *Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln* weiter unten.

Kontrolle der Nierenfunktion bei HIV-1-infizierten Patienten

Bei allen Patienten mit einem Serumphosphatspiegel <1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) oder mit einer auf <50 ml/min erniedrigten Kreatinin-Clearance, die Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil erhalten, 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 Patienten, bei denen die Kreatinin-Clearance auf <50 ml/min oder der Serumphosphatspiegel auf <1,0 mg/dl (0,32 mmol/l) gesunken ist, sollte eine Unterbrechung der Therapie mit Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil erwogen werden. Für den Fall, dass die Verschlechterung der Nierenfunktion fortschreitet, ohne dass ein anderer erkennbarer Grund vorliegt, sollte ebenfalls eine Unterbrechung der Therapie mit Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil erwogen werden.

Das renale Sicherheitsprofil von Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil wurde nur in sehr begrenztem Umfang bei HIV-1-infizierten Patienten mit Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance <80 ml/min) untersucht. Es wird empfohlen, das Dosierungsintervall bei HIV-1-infizierten Patienten mit einer Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 49 ml/min anzupassen (siehe Abschnitt 4.2). Begrenzte Daten aus klinischen Studien legen nahe, dass die verlängerten Dosierungsintervalle möglicherweise nicht optimal sind und zu einer erhöhten Toxizität und ungenügender Wirksamkeit führen könnten. Darüber hinaus zeigte sich in einer kleinen klinischen Studie bei einer Untergruppe von Patienten mit Kreatinin-Clearance-Werten zwischen 50 und 60 ml/min, die alle 24 Stunden Tenofovirdisoproxil in Kombination mit Emtricitabin erhielten, dass die Exposition gegenüber Tenofovir 2- bis 4-mal höher war und dass sich die Nierenfunktion verschlechterte (siehe Abschnitt 5.2). Deshalb ist es nötig, eine sorgfältige Nutzen-Risikobewertung durchzuführen und die Nierenfunktion engmaschig zu überwachen, wenn Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil bei Patienten mit Kreati-

nin-Clearance-Werten <60 ml/min angewendet wird. Außerdem sollte bei Patienten, die Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil in verlängerten Dosierungsintervallen erhalten, das klinische Ansprechen auf die Behandlung engmaschig überwacht werden. Die Einnahme von Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil wird bei Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance <30 ml/min) und bei dialysepflichtigen Patienten nicht empfohlen, weil die erforderliche Dosisreduktion mit der Kombinations-tablette nicht erreicht werden kann (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Kontrolle der Nierenfunktion bei der Prä-Expositions-Prophylaxe

Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil wurde bei Personen ohne HIV-1-Infektion mit einer Kreatinin-Clearance <60 ml/min nicht untersucht und wird daher in dieser Population nicht empfohlen. Bei allen Personen mit einem Serumphosphatspiegel <1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) oder mit einer auf <60 ml/min erniedrigten Kreatinin-Clearance, die Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil zur Prä-Expositions-Prophylaxe erhalten, 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 Personen, bei denen die Kreatinin-Clearance auf <60 ml/min oder der Serumphosphatspiegel auf <1,0 mg/dl (0,32 mmol/l) gesunken ist, sollte eine Unterbrechung der Anwendung von Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil erwogen werden. Für den Fall, dass die Verschlechterung der Nierenfunktion fortschreitet, ohne dass ein anderer erkennbarer Grund vorliegt, sollte ebenfalls eine Unterbrechung der Therapie mit Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil erwogen werden.

Wirkung auf die Knochen

Knochenanomalien, wie z.B. eine Osteomalazie, die sich als persistierende oder verschlechternde Knochenschmerzen manifestieren und in seltenen Fällen zu Frakturen beitragen können, sind möglicherweise mit einer durch Tenofoviridisoproxil induzierten proximalen renalen Tubulopathie assoziiert (siehe Abschnitt 4.8).

Bei vermuteten oder nachgewiesenen Knochenanomalien sollte eine entsprechende medizinische Beratung eingeholt werden.

Behandlung der HIV-1-Infektion

In randomisierten kontrollierten klinischen Studien mit einer Dauer von bis zu 144 Wochen wurde bei HIV- oder HBV-infizierten Patienten im Zusammenhang mit Tenofoviridisoproxil ein Absinken der Knochenmineraldichte (BMD, *bone mineral density*) beobachtet. Diese Abnahmen der BMD besserten sich im Allgemeinen nach Absetzen der Behandlung.

In anderen (prospektiven und Querschnitts-) Studien wurde das größte Absinken der BMD bei Patienten beobachtet, die Tenofoviridisoproxil im Rahmen eines Behandlungsschemas erhielten, das einen geboosten Proteasehemmer beinhaltete. Angesichts der mit Tenofoviridisoproxil assoziierten Knochenanomalien und der begrenzten

Langzeitdaten über die Auswirkungen von Tenofoviridisoproxil auf die Knochengesundheit und das Frakturrisiko sollten bei Patienten mit Osteoporose oder mit Knochenfrakturen in der Anamnese alternative Behandlungen in Erwägung gezogen werden.

Prä-Expositions-Prophylaxe

In klinischen Studien mit Personen ohne HIV-1-Infektion wurde eine leichte Verringerung der BMD beobachtet. In einer Studie mit 498 Männern zeigte sich bei Männern, die eine tägliche Prophylaxe mit Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil erhielten (n = 247), im Zeitraum zwischen Studienbeginn und Woche 24 eine mittlere Veränderung der BMD von – 0,4% bis – 1,0% in Hüfte, Wirbelsäule, Oberschenkelhals und Trochanter im Vergleich zum Placebo (n = 251).

Auswirkungen auf die Nieren und Knochen bei Kindern und Jugendlichen

Langzeiteffekte von Tenofoviridisoproxil auf die Nieren und Knochen während der Behandlung der HIV-1-Infektion bei Kindern und Jugendlichen, sowie bei der Anwendung zur Prä-Expositions-Prophylaxe bei Jugendlichen ohne Infektion, sind bislang unzureichend geklärt (siehe Abschnitt 5.1). Darüber hinaus ist die Nierentoxizität nach Absetzen von Tenofoviridisoproxil für die Behandlung von HIV-1 oder nach Absetzen von Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil für die Prä-Expositions-Prophylaxe nicht mit völliger Sicherheit reversibel.

Ein multidisziplinärer Ansatz wird empfohlen, um in jedem Einzelfall Nutzen und Risiko der Anwendung von Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil für die Behandlung einer HIV-1-Infektion oder zur Prä-Expositions-Prophylaxe gegeneinander abzuwägen, eine geeignete Überwachung während der Behandlung zu bestimmen (einschließlich der Entscheidung zum Absetzen der Behandlung) und die Notwendigkeit einer Supplementierung zu prüfen.

Bei der Anwendung von Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil für die Prä-Expositions-Prophylaxe sollten Personen bei jedem Besuch erneut dahingehend beurteilt werden, ob für sie weiterhin ein hohes Risiko einer HIV-1-Infektion besteht. Das Risiko einer HIV-1-Infektion ist gegenüber den möglichen Auswirkungen auf Nieren und Knochen bei der langfristigen Anwendung von Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil abzuwägen.

Auswirkungen 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

Wie bei Erwachsenen sollte die Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance und Serumphosphat-Konzentration) vor Einleitung der Anwendung von Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil zur Behandlung von HIV-1 bestimmt und während der Anwendung überwacht werden (siehe oben).

Kontrolle der Nierenfunktion

Bei allen mit Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil 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 Abschnitt 4.8 *Proximale Tubulopathie*). Bei vermuteten oder nachgewiesenen Nierenanomalien sollte der Rat eines Nephrologen eingeholt werden, um über eine Unterbrechung der Anwendung von Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil zu entscheiden. Für den Fall, dass die Nierenfunktion kontinuierlich abnimmt, ohne dass ein anderer erkennbarer Grund vorliegt, sollte ebenfalls eine Unterbrechung der Anwendung von Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil erwogen werden.

Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln und Risiko der Nierentoxizität

Es gelten dieselben Empfehlungen wie für Erwachsene (siehe Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln weiter unten).

Nierenfunktionsstörung

Die Anwendung von Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil bei Personen im Alter von unter 18 Jahren mit einer Nierenfunktionsstörung wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2). Eine Behandlung mit Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil sollte bei pädiatrischen Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung nicht begonnen werden und bei pädiatrischen Patienten, die während der Anwendung von Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil eine Nierenfunktionsstörung entwickeln, abgebrochen werden.

Auswirkungen auf die Knochen

Die Einnahme von Tenofoviridisoproxil kann eine Verminderung der BMD verursachen. Die Auswirkungen dieser Änderungen der BMD in Verbindung mit Tenofoviridisoproxil auf die langfristige Gesundheit der Knochen und das zukünftige Fraktur-Risiko sind nicht geklärt (siehe Abschnitt 5.1).

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

Gewicht und metabolische Parameter

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

Mitochondriale Dysfunktion nach Exposition *in utero*

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

Immun-Reaktivierungs-Syndrom

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

Jedes Entzündungssymptom ist zu bewerten; falls notwendig ist eine Behandlung einzuleiten.

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

Opportunistische Infektionen

HIV-1-infizierte Patienten, die Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil oder eine andere antiretrovirale Therapie erhalten, können weiterhin opportunistische Infektionen und sonstige Komplikationen einer HIV-Infektion entwickeln. Deshalb ist eine engmaschige klinische Überwachung durch Ärzte, die in der Behandlung von Patienten mit Begleiterkrankungen einer HIV-Infektion erfahren sind, weiterhin erforderlich.

Osteonekrose

Obwohl eine multifaktorielle Ätiologie angenommen wird (darunter Anwendung von

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

Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln

Bei gleichzeitiger oder vor kurzem erfolgter Behandlung mit einem nephrotoxischen Arzneimittel sollte die Einnahme von Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5). Ist die gleichzeitige Einnahme mit nephrotoxischen Wirkstoffen unvermeidbar, sollte die Nierenfunktion wöchentlich kontrolliert werden.

Bei HIV-1-infizierten Patienten mit Risikofaktoren für eine Nierenfunktionsstörung wurden unter der Behandlung mit Tenofoviridisoproxil Fälle von akutem Nierenversagen nach Beginn der Anwendung von hoch dosierten oder mehreren nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) berichtet. Falls Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil gleichzeitig mit einem NSAR angewendet wird, sollte die Nierenfunktion angemessen kontrolliert werden.

Bei HIV-1-infizierten Patienten, die Tenofoviridisoproxil 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 HIV-1-infizierten Patienten mit Risikofaktoren für eine Nierenfunktionsstörung sollte die gleichzeitige Anwendung von Tenofoviridisoproxil mit einem geboosterten Proteasehemmer sorgfältig geprüft werden.

Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil darf nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln angewendet werden, die Emtricitabin, Tenofoviridisoproxil, Tenofoviralfenamid oder andere Cytidin-Analoga, wie z.B. Lamivudin, enthalten (siehe Abschnitt 4.5). Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil darf nicht gleichzeitig mit Adefovirdipivoxil angewendet werden.

Anwendung mit Ledipasvir und Sofosbuvir, Sofosbuvir und Velpatasvir bzw. Sofosbuvir, Velpatasvir und Voxilaprevir

Bei der gleichzeitigen Anwendung von Tenofoviridisoproxil mit Ledipasvir/Sofosbuvir, Sofosbuvir/Velpatasvir bzw. Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir erhöhten sich nachweislich die Plasmakonzentrationen von Tenofovir, vor allem bei einer gleichzeitigen HIV-Therapie, die Tenofoviridisoproxil und einen pharmakokinetischen Wirkungsverstärker (Ritonavir oder Cobicistat) enthielt.

In Verbindung mit Ledipasvir/Sofosbuvir, Sofosbuvir/Velpatasvir bzw. Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir und einem pharmakokinetischen Wirkungsverstärker wurde die Unbedenklichkeit von Tenofoviridisoproxil nicht bestätigt. Die möglichen Risiken und Vorteile einer gleichzeitigen Anwendung müssen abgewogen werden, vor allem bei Patienten mit erhöhtem Risiko für Nieren-

funktionsstörungen. Patienten, die Ledipasvir/Sofosbuvir, Sofosbuvir/Velpatasvir bzw. Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir zusammen mit Tenofoviridisoproxil und einem geboosterten HIV-Proteaseinhibitor erhalten, müssen im Hinblick auf mit Tenofoviridisoproxil assoziierte unerwünschte Ereignisse überwacht werden.

Gleichzeitige Anwendung von Tenofoviridisoproxil und Didanosin

Die gleichzeitige Anwendung von Tenofoviridisoproxil und Didanosin wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Dreifach-Nukleosid-Therapie

Im Rahmen einer Kombinationstherapie aus Tenofoviridisoproxil plus Lamivudin und Abacavir oder plus Lamivudin und Didanosin einmal täglich bei HIV-1-infizierten Patienten kam es zu einer hohen Rate von frühem virologischen Versagen und Resistenzentwicklung. Es gibt eine enge strukturelle Ähnlichkeit zwischen Lamivudin und Emtricitabin und Ähnlichkeiten in der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik der beiden Substanzen. Daher können die gleichen Probleme auftreten, wenn Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil mit einem dritten Nukleosid-analogen angewendet wird.

Ältere Patienten

Die Anwendung von Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil bei Personen im Alter von über 65 Jahren wurde nicht untersucht. Da Personen im Alter von über 65 Jahren häufiger eine eingeschränkte Nierenfunktion aufweisen, ist bei der Anwendung von Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil bei älteren Personen Vorsicht geboten.

Sonstige Bestandteile

Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil AL enthält Lactose-Monohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil AL nicht einnehmen.

Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil AL enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Filmtablette, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Da Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil AL Emtricitabin und Tenofoviridisoproxil enthält, können alle Wechselwirkungen, die für die einzelnen Wirkstoffe ermittelt wurden, auch unter dieser Kombination auftreten. Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Das pharmakokinetische Profil von Emtricitabin und Tenofovir im *Steady State* wird nicht davon beeinflusst, ob Emtricitabin und Tenofoviridisoproxil gleichzeitig eingenommen werden oder ob jedes der Präparate alleine angewendet wird.

In-vitro-Studien und klinische pharmakokinetische Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen zeigen, dass das Risiko CYP450-vermittelter Wechselwirkungen zwischen

Emtricitabin und Tenofoviridisoproxil und anderen Arzneimitteln gering ist.

Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen

Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil AL darf nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln angewendet werden, die Emtricitabin, Tenofoviridisoproxil, Tenofovirafenamid oder andere Cytidin-Analoga, wie z.B. Lamivudin, enthalten (siehe Abschnitt 4.4). Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil darf nicht gleichzeitig mit Adefoviridisoproxil angewendet werden.

Didanosin: Die gleichzeitige Anwendung von Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil und Didanosin wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 und Tabelle 2).

Arzneimittel, die über die Niere ausgeschieden werden: Da Emtricitabin und Tenofovir hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden werden, kann die gleichzeitige Anwendung von Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil mit Arzneimitteln, die die Nierenfunktion beeinträchtigen oder um die aktive tubuläre Sekretion konkurrieren (z.B. Cidofovir), die Serumkonzentration von Emtricitabin, 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, Cido-

fovir oder Interleukin-2 sollte die Anwendung von Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

Weitere Wechselwirkungen

Wechselwirkungen zwischen Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil oder seinen einzelnen Wirkstoffen und anderen Arzneimitteln sind in der untenstehenden Tabelle 2 aufgeführt, wobei „↑“ einen Anstieg bedeutet, „↓“ eine Abnahme, „↔“ keine Veränderung, „b.i.d.“ zweimal täglich und „q.d.“ einmal täglich. Wenn verfügbar, sind die 90%-Konfidenzintervalle in Klammern angegeben.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Stillzeit

Es wurde gezeigt, dass Emtricitabin und Tenofovir in die Muttermilch übergehen. Es

gibt nur ungenügende Informationen darüber, ob Emtricitabin und Tenofovir Auswirkungen auf Neugeborene/Kinder haben. Daher sollte Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Um eine Übertragung von HIV auf das Kind zu vermeiden, wird empfohlen, dass HIV-positive Frauen nicht stillen.

Fertilität

Daten am Menschen zum Einfluss auf die Fertilität von Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil sind nicht verfügbar. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf schädliche Wirkungen von Emtricitabin oder Tenofoviridisoproxil 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. Personen, die Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil einnehmen, sollten allerdings darüber informiert werden, dass sowohl in Zusammenhang mit der Anwendung von Emtricitabin als auch mit der Anwendung von Tenofoviridisoproxil über Schwindelgefühle berichtet wurde.

Tabelle 2: Wechselwirkungen zwischen Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil oder seinen einzelnen Wirkstoffen und anderen Arzneimitteln

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C_{max} , C_{min} mit 90%-Konfidenzintervall, sofern verfügbar (Mechanismus)	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Emtricitabin 200 mg und Tenofoviridisoproxil 245 mg
ANTIINFEKTIVA		
Antiretrovirale Arzneimittel		
Proteasehemmer		
Atazanavir/Ritonavir/Tenofoviridisoproxil (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25% (↓ 42 bis ↓ 3) C_{max} : ↓ 28% (↓ 50 bis ↑ 5) C_{min} : ↓ 26% (↓ 46 bis ↑ 10) 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).
Atazanavir/Ritonavir/Emtricitabin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
Darunavir/Ritonavir/Tenofoviridisoproxil (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Darunavir: AUC: ↔ C_{min} : ↔ 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).
Darunavir/Ritonavir/Emtricitabin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
Lopinavir/Ritonavir/Tenofoviridisoproxil (400 mg b.i.d./100 mg b.i.d./245 mg q.d.)	Lopinavir/Ritonavir: AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 32% (↑ 25 bis ↑ 38) C_{max} : ↔ C_{min} : ↑ 51% (↑ 37 bis ↑ 66)	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/Emtricitabin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	

Fortsetzung Tabelle 2

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C_{max} , C_{min} mit 90%-Konfidenzintervall, sofern verfügbar (Mechanismus)	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Emtricitabin 200 mg und Tenofoviridisoproxil 245 mg
NRTIs		
Didanosin/Tenofoviridisoproxil	Die gleichzeitige Anwendung von Tenofoviridisoproxil und Didanosin führt zu einem Anstieg der systemischen Exposition gegenüber Didanosin um 40–60%.	Die gleichzeitige Anwendung von Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil und Didanosin wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
Didanosin/Emtricitabin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	Eine erhöhte systemische Exposition gegenüber Didanosin kann das Risiko für Didanosin-bedingte Nebenwirkungen erhöhen. Selten wurde über Pankreatitis und Laktatazidose, die mitunter tödlich verlaufen, berichtet. Die gleichzeitige Anwendung von Tenofoviridisoproxil und Didanosin mit einer Dosis von 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 Tenofoviridisoproxil zur Behandlung der HIV-1-Infektion angewendet, wurde bei verschiedenen untersuchten Kombinationen eine hohe Rate an virologischem Versagen berichtet.
Lamivudin/Tenofoviridisoproxil	Lamivudin: AUC: ↓ 3% (↓ 8% bis ↑ 15) C_{max} : ↓ 24% (↓ 44 bis ↓ 12) C_{min} : nicht untersucht Tenofovir: AUC: ↓ 4% (↓ 15 bis ↑ 8) C_{max} : ↑ 102% (↓ 96 bis ↑ 108) C_{min} : nicht untersucht	Lamivudin und Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil dürfen nicht gleichzeitig angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).
Efavirenz/Tenofoviridisoproxil	Efavirenz: AUC: ↓ 4% (↓ 7 bis ↓ 1) C_{max} : ↓ 4% (↓ 9 bis ↑ 2) C_{min} : nicht untersucht Tenofovir: AUC: ↓ 1% (↓ 8 bis ↑ 6) C_{max} : ↑ 7% (↓ 6 bis ↑ 22) C_{min} : nicht untersucht	Eine Dosisanpassung von Efavirenz ist nicht erforderlich.
Virostatika gegen das Hepatitis-B-Virus (HBV)		
Adefovirdipivoxil/ Tenofoviridisoproxil	Adefovirdipivoxil: AUC: ↓ 11% (↓ 14 bis ↓ 7) C_{max} : ↓ 7% (↓ 13 bis ↓ 0) C_{min} : nicht untersucht Tenofovir: AUC: ↓ 2% (↓ 5 bis ↑ 0) C_{max} : ↓ 1% (↓ 7 bis ↑ 6) C_{min} : nicht untersucht	Adefovirdipivoxil und Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil dürfen nicht gleichzeitig angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Fortsetzung auf Seite 7

Fortsetzung Tabelle 2

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C_{max} , C_{min} mit 90%-Konfidenzintervall, sofern verfügbar (Mechanismus)	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Emtricitabin 200 mg und Tenofoviridisoproxil 245 mg
Virostatika gegen das Hepatitis-C-Virus (HCV)		
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (200 mg/ 245 mg q.d.) ¹	Ledipasvir: AUC: ↑ 96% (↑ 74 bis ↑ 121) C_{max}: ↑ 68% (↑ 54 bis ↑ 84) C_{min}: ↑ 118% (↑ 91 bis ↑ 150) Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42% (↑ 34 bis ↑ 49) Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 63% (↑ 45 bis ↑ 84) Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 45% (↑ 27 bis ↑ 64) Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 47% (↑ 37 bis ↑ 58) C_{min}: ↑ 47% (↑ 38 bis ↑ 57)	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Tenofovir, bedingt durch eine gleichzeitige Verabreichung von Tenofoviridisoproxil, Ledipasvir/Sofosbuvir und Atazanavir/Ritonavir können verstärkt zu mit Tenofoviridisoproxil assoziierten unerwünschten Ereignissen führen, einschließlich Nierenfunktionsstörungen. Die Unbedenklichkeit von Tenofoviridisoproxil bei Verabreichung mit Ledipasvir/Sofosbuvir und einem pharmakokinetischen Wirkungsverstärker (z.B. Ritonavir oder Cobicistat) wurde nicht bestätigt. Wenn keine Alternativen zur Verfügung stehen, sollte diese Kombination mit Vorsicht und unter engmaschiger Überwachung der Nierenfunktion angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (200 mg/ 245 mg q.d.) ¹	Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Sofosbuvir: AUC: ↓ 27% (↓ 35 bis ↓ 18) C_{max}: ↓ 37% (↓ 48 bis ↓ 25) GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 48% (↑ 34 bis ↑ 63) Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 50% (↑ 42 bis ↑ 59) C_{max}: ↑ 64% (↑ 54 bis ↑ 74) C_{min}: ↑ 59% (↑ 49 bis ↑ 70)	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Tenofovir, bedingt durch eine gleichzeitige Verabreichung von Tenofoviridisoproxil, Ledipasvir/Sofosbuvir und Darunavir/Ritonavir können verstärkt zu mit Tenofoviridisoproxil assoziierten unerwünschten Ereignissen führen, einschließlich Nierenfunktionsstörungen. Die Unbedenklichkeit von Tenofoviridisoproxil bei Verabreichung mit Ledipasvir/Sofosbuvir und einem pharmakokinetischen Wirkungsverstärker (z.B. Ritonavir oder Cobicistat) wurde nicht bestätigt. Wenn keine Alternativen zur Verfügung stehen, sollte diese Kombination mit Vorsicht und unter engmaschiger Überwachung der Nierenfunktion angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Fortsetzung auf Seite 8

Fortsetzung Tabelle 2

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C_{max} , C_{min} mit 90%-Konfidenzintervall, sofern verfügbar (Mechanismus)	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Emtricitabin 200 mg und Tenofovirdisoproxil 245 mg
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Ledipasvir: AUC: ↓ 34% (↓ 41 bis ↓ 25) C_{max}: ↓ 34% (↓ 41 bis ↑ 25) C_{min}: ↓ 34% (↓ 43 bis ↑ 24) Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 98% (↑ 77 bis ↑ 123) C_{max}: ↑ 79% (↑ 56 bis ↑ 104) C_{min}: ↑ 163% (↑ 137 bis ↑ 197)	Eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen. Höhere Tenofovir-Konzentrationen könnten Tenofovirdisoproxil-assoziierte unerwünschte Ereignisse, darunter Nierenfunktionsstörungen, verstärken. Die Nierenfunktion sollte engma- schig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Rilpivirine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% (↑ 31 bis ↑ 50) C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91% (↑ 74 bis ↑ 110)	Eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen. Höhere Tenofovir-Konzentrationen könnten Tenofovirdisoproxil-assoziierte unerwünschte Ereignisse, darunter Nierenfunktionsstörungen, verstärken. Die Nierenfunktion sollte engma- schig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Fortsetzung auf Seite 9

Fortsetzung Tabelle 2

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C_{max} , C_{min} mit 90%-Konfidenzintervall, sofern verfügbar (Mechanismus)	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Emtricitabin 200 mg und Tenofoviridisoproxil 245 mg
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Dolutegravir (50 mg q.d.) + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Dolutegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 65% (↑ 59 bis ↑ 71) C_{max}: ↑ 61% (↑ 51 bis ↑ 72) C_{min}: ↑ 115% (↑ 105 bis ↑ 126)	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich. Höhere Tenofovir- Konzentrationen könnten mit Tenofoviridisoproxil assoziierte Nebenwirkun- gen, darunter Nierenfunktionsstörungen, ver- stärken. Die Nierenfunktion sollte engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (200 mg/ 245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42% (↑ 37 bis ↑ 49) Velpatasvir: AUC: ↑ 142% (↑ 123 bis ↑ 164) C_{max}: ↑ 55% (↑ 41 bis ↑ 71) C_{min}: ↑ 301% (↑ 257 bis ↑ 350) Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 39% (↑ 20 bis ↑ 61) Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 29% (↑ 15 bis ↑ 44) Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 55% (↑ 43 bis ↑ 68) C_{min}: ↑ 39% (↑ 31 bis ↑ 48)	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Tenofovir, bedingt durch eine gleichzeitige Anwendung von Tenofoviridisoproxil, Sofosbuvir/Velpatasvir und Atazanavir/Ritonavir, können verstärkt zu mit Tenofoviridisoproxil assoziierten Nebenwirkun- gen, einschließlich Nierenfunktionsstörungen, führen. Die Unbedenklichkeit von Tenofoviri- disoproxil bei Anwendung mit Sofosbuvir/Velpa- tasvir und einem pharmakokinetischen Wir- kungsverstärker (z.B. Ritonavir oder Cobicistat) wurde nicht bestätigt. Diese Kombination sollte mit Vorsicht und unter engmaschiger Überwa- chung der Nierenfunktion angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Fortsetzung auf Seite 10

Fortsetzung Tabelle 2

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C_{max} , C_{min} mit 90%-Konfidenzintervall, sofern verfügbar (Mechanismus)	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Emtricitabin 200 mg und Tenofovirdisoproxil 245 mg
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (200 mg/ 245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↓ 28% (↓ 34 bis ↓ 20) C_{max}: ↓ 38% (↓ 46 bis ↓ 29) GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 24% (↓ 35 bis ↓ 11) C_{min}: ↔ Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 39% (↑ 33 bis ↑ 44) C_{max}: ↑ 55% (↑ 45 bis ↑ 66) C_{min}: ↑ 52% (↑ 45 bis ↑ 59)	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Tenofovir, bedingt durch eine gleichzeitige Anwendung von Tenofovirdisoproxil, Sofosbuvir/Velpatasvir und Darunavir/Ritonavir, können verstärkt zu mit Tenofovirdisoproxil assoziierten Nebenwirkungen, einschließlich Nierenfunktionsstörungen, führen. Die Unbedenklichkeit von Tenofovirdisoproxil bei Anwendung mit Sofosbuvir/Velpatasvir und einem pharmakokinetischen Wirkungsverstärker (z.B. Ritonavir oder Cobicistat) wurde nicht bestätigt. Diese Kombination sollte mit Vorsicht und unter engmaschiger Überwachung der Nierenfunktion angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Lopinavir/Ritonavir (800 mg/200 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (200 mg/ 245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↓ 29% (↓ 36 bis ↓ 22) C_{max}: ↓ 41% (↓ 51 bis ↓ 29) GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% (↓ 41 bis ↓ 17) C_{min}: ↑ 63% (↑ 43 bis ↑ 85) Lopinavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 42% (↑ 27 bis ↑ 57) C_{min}: ↔	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Tenofovir, bedingt durch eine gleichzeitige Anwendung von Tenofovirdisoproxil, Sofosbuvir/Velpatasvir und Lopinavir/Ritonavir, können verstärkt zu mit Tenofovirdisoproxil assoziierten Nebenwirkungen, einschließlich Nierenfunktionsstörungen, führen. Die Unbedenklichkeit von Tenofovirdisoproxil bei Anwendung mit Sofosbuvir/Velpatasvir und einem pharmakokinetischen Wirkungsverstärker (z.B. Ritonavir oder Cobicistat) wurde nicht bestätigt. Diese Kombination sollte mit Vorsicht und unter engmaschiger Überwachung der Nierenfunktion angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Fortsetzung auf Seite 11

Fortsetzung Tabelle 2

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C_{max} , C_{min} mit 90%-Konfidenzintervall, sofern verfügbar (Mechanismus)	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Emtricitabin 200 mg und Tenofoviridisoproxil 245 mg
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Raltegravir (400 mg b.i.d) + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Raltegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 21% (↓ 58 bis ↑ 48) Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% (↑ 34 bis ↑ 45) C_{max}: ↑ 46% (↑ 39 bis ↑ 54) C_{min}: ↑ 70% (↑ 61 bis ↑ 79)	Eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen. Höhere Tenofovir-Konzentrationen könnten mit Tenofoviridisoproxil assoziierte Nebenwirkun- gen, darunter Nierenfunktionsstörungen, ver- stärken. Die Nierenfunktion sollte engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38% (↑ 14 bis ↑ 67) GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↓ 53% (↓ 61 bis ↓ 43) C_{max}: ↓ 47% (↓ 57 bis ↓ 36) C_{min}: ↓ 57% (↓ 64 bis ↓ 48) Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 81% (↑ 68 bis ↑ 94) C_{max}: ↑ 77% (↑ 53 bis ↑ 104) C_{min}: ↑ 121% (↑ 100 bis ↑ 143)	Bei gleichzeitiger Anwendung von Sofosbuvir/ Velpatasvir und Efavirenz ist davon auszugehen, dass die Plasmakonzentrationen von Velpatas- vir absinken. Die gleichzeitige Anwendung von Sofosbuvir/Velpatasvir und efavirenzhaltigen Therapien wird nicht empfohlen.

Fortsetzung auf Seite 12

Fortsetzung Tabelle 2

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C_{max} , C_{min} mit 90%-Konfidenzintervall, sofern verfügbar (Mechanismus)	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Emtricitabin 200 mg und Tenofoviridisoproxil 245 mg
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Rilpivirin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% (↑ 34 bis ↑ 46) C_{max}: ↑ 44% (↑ 33 bis ↑ 55) C_{min}: ↑ 84% (↑ 76 bis ↑ 92)	Eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen. Höhere Tenofovir-Konzentrationen könnten mit Tenofoviridisoproxil assoziierte Nebenwirkun- gen, darunter Nierenfunktionsstörungen, ver- stärken. Die Nierenfunktion sollte engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).
Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (400 mg/ 100 mg/100 mg + 100 mg q.d.) ³ + Darunavir (800 mg q.d.) + Ritonavir (100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (200 mg/ 245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% C_{min}: N/A GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: N/A Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Voxilaprevir: AUC: ↑ 143% C_{max}: ↑ 72% C_{min}: ↑ 300% Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 34% Ritonavir: AUC: ↑ 45% C_{max}: ↑ 60% C_{min}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 39% C_{max}: ↑ 48% C_{min}: ↑ 47%	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Tenofovir, bedingt durch eine gleichzeitige Anwendung von Tenofoviridisoproxil, Sofosbuvir/Velpatasvir/ Voxilaprevir und Darunavir/Ritonavir, können verstärkt zu mit Tenofoviridisoproxil assoziierten Nebenwirkungen, einschließlich Nierenfunk- tionsstörungen, führen. Die Unbedenklichkeit von Tenofoviridisoproxil bei Anwendung mit Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir und einem pharmakokinetischen Wirkungsverstärker (z.B. Ritonavir oder Cobicistat) wurde nicht bestätigt. Diese Kombination sollte mit Vorsicht und unter engmaschiger Überwachung der Nierenfunktion angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Fortsetzung auf Seite 13

Fortsetzung Tabelle 2

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C_{max} , C_{min} mit 90%-Konfidenzintervall, sofern verfügbar (Mechanismus)	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Emtricitabin 200 mg und Tenofoviridisoproxil 245 mg
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max} : ↓ 19% (↓ 40 bis ↑ 10) GS-331007 ² : AUC: ↔ C_{max} : ↓ 23% (↓ 30 bis ↑ 16) Efavirenz: AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max} : ↑ 25% (↑ 8 bis ↑ 45) C_{min} : ↔	Eine Dosisanpassung ist nicht notwendig.
Ribavirin/ Tenofoviridisoproxil	Ribavirin: AUC: ↑ 26% (↑ 20 bis ↑ 32) C_{max} : ↓ 5% (↓ 11 bis ↑ 1) C_{min} : nicht untersucht	Eine Dosisanpassung von Ribavirin ist nicht erforderlich.
Virostatika gegen das Herpesvirus		
Famciclovir/Emtricitabin	Famciclovir: AUC: ↓ 9% (↓ 16 bis ↓ 1) C_{max} : ↓ 7% (↓ 22 bis ↑ 11) C_{min} : nicht untersucht Emtricitabin: AUC: ↓ 7% (↓ 13 bis ↓ 1) C_{max} : ↓ 11% (↓ 20 bis ↑ 1) C_{min} : nicht untersucht	Eine Dosisanpassung von Famciclovir ist nicht erforderlich.
Antimykobakterielle Substanzen		
Rifampicin/Tenofoviridisoproxil	Tenofovir: AUC: ↓ 12% (↓ 16 bis ↓ 8) C_{max} : ↓ 16% (↓ 22 bis ↓ 10) C_{min} : ↓ 15% (↓ 12 bis ↓ 9)	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
ORALE KONTRAZEPTIVA		
Norgestimat/Ethinylestradiol/Tenofoviridisoproxil	Norgestimat: AUC: ↓ 4% (↓ 32 bis ↑ 34) C_{max} : ↓ 5% (↓ 27 bis ↑ 24) C_{min} : nicht untersucht Ethinylestradiol: AUC: ↓ 4% (↓ 9 bis ↑ 0) C_{max} : ↓ 6% (↓ 13 bis ↑ 0) C_{min} : ↓ 2% (↓ 9 bis ↑ 6)	Eine Dosisanpassung von Norgestimat/Ethinylestradiol ist nicht erforderlich.
IMMUNSUPPRESSIVA		
Tacrolimus/Tenofoviridisoproxil/Emtricitabin	Tacrolimus: AUC: ↑ 4% (↓ 3 bis ↑ 11) C_{max} : ↑ 3% (↓ 3 bis ↑ 9) C_{min} : nicht zutreffend Emtricitabin: AUC: ↓ 5% (↓ 9 bis ↓ 1) C_{max} : ↓ 11% (↓ 17 bis ↓ 5) C_{min} : nicht untersucht Tenofovir: AUC: ↑ 6% (↓ 1 bis ↑ 13) C_{max} : ↑ 13% (↑ 1 bis ↑ 27) C_{min} : nicht untersucht	Eine Dosisanpassung von Tacrolimus ist nicht erforderlich.

Fortsetzung auf Seite 14

Fortsetzung Tabelle 2

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C_{max} , C_{min} mit 90%-Konfidenzintervall, sofern verfügbar (Mechanismus)	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Emtricitabin 200 mg und Tenofoviridisoproxil 245 mg
NARKOTIKA/ANALGETIKA		
Methadon/Tenofoviridisoproxil	Methadon: AUC: ↑ 5% (↓ 2 bis ↑ 13) C_{max} : ↑ 5% (↓ 3 bis ↑ 14) C_{min} : nicht untersucht	Eine Dosisanpassung von Methadon ist nicht erforderlich.

N/A = nicht zutreffend

¹ Die Daten stammen von einer gleichzeitigen Verabreichung mit Ledipasvir/Sofosbuvir. Eine zeitversetzte Verabreichung (12 Stunden Abstand) zeigte ähnliche Ergebnisse.

² Wichtigster zirkulierender Metabolit von Sofosbuvir.

³ Studie, die mit zusätzlich 100 mg Voxilaprevir durchgeführt wurde, um eine bei HCV-infizierten Patienten erwartete Voxilaprevir-Exposition zu erreichen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils HIV-1-Infektion: Die in einer nicht verblindeten, randomisierten klinischen Studie bei Erwachsenen (GS-01-934, siehe Abschnitt 5.1) am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen, für die ein Zusammenhang mit Emtricitabin und/oder Tenofoviridisoproxil als möglich oder wahrscheinlich erachtet wurde, waren Übelkeit (12%) und Diarrhö (7%). Das Sicherheitsprofil von Emtricitabin und Tenofoviridisoproxil in dieser Studie stimmte mit früheren Erfahrungen mit den beiden Wirkstoffen überein, wenn diese jeweils mit anderen antiretroviralen Wirkstoffen angewendet wurden.

Prä-Expositions-Prophylaxe: In zwei randomisierten, placebokontrollierten Studien (iPrEx, Partners PrEP), in denen 2.830 nicht HIV-1-infizierte Erwachsene Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil einmal täglich zur Prä-Expositions-Prophylaxe erhielten, wurden keine neuen Nebenwirkungen von Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil festgestellt. Der Medianwert des Nachbeobachtungszeitraums der Studienteilnehmer lag bei 71 Wochen bzw. 87 Wochen. Die in der iPrEx-Studie in der Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil-Gruppe am häufigsten beobachtete Nebenwirkung war Kopfschmerz (1%).

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die bei HIV-1-infizierten Patienten in klinischen Studien und aus Erfahrungen nach der Zulassung beobachteten Nebenwirkungen, die zumindest möglicherweise mit der Behandlung mit den Wirkstoffen von Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil AL in Zusammenhang stehen, sind in Tabelle 3 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 Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil Nierenschäden hervorrufen kann, wird die Überwachung der Nierenfunktion empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). In der Regel kann eine proximale renale Tubulopathie nach dem Abset-

Tabelle 3: Nebenwirkungen im tabellarischen Überblick, die gemäß den Erfahrungen aus klinischen Studien und den Erkenntnissen seit der Markteinführung mit den einzelnen Wirkstoffen Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil in Zusammenhang stehen

Häufigkeit	Emtricitabin	Tenofoviridisoproxil
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Häufig	Neutropenie	
Gelegentlich	Anämie ²	
Erkrankungen des Immunsystems		
Häufig	Allergische Reaktion	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Sehr häufig		Hypophosphatämie ¹
Häufig	Hyperglykämie, Hypertriglyceridämie	
Gelegentlich		Hypokaliämie ¹
Selten		Laktatazidose
Psychiatrische Erkrankungen		
Häufig	Schlaflosigkeit, abnorme Träume	
Erkrankungen des Nervensystems		
Sehr häufig	Kopfschmerzen	Schwindelgefühl
Häufig	Schwindelgefühl	Kopfschmerzen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Sehr häufig	Diarrhö, Übelkeit	Diarrhö, Erbrechen, Übelkeit
Häufig	Erhöhte Amylase-Werte, einschließlich erhöhter Pankreas-Amylase, erhöhte Serum-Lipase-Werte, Erbrechen, Bauchschmerzen, Verdauungsstörungen	Bauchschmerzen, Völlegefühl, Flatulenz
Gelegentlich		Pankreatitis
Leber- und Gallenerkrankungen		
Häufig	Erhöhte Serum-Aspartat-Aminotransferase (AST) und/oder erhöhte Serum-Alanin-Aminotransferase (ALT), Hyperbilirubinämie	Erhöhte Transaminasen
Selten		Hepatosteatose, Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		
Sehr häufig		Hautausschlag
Häufig	Vesikulobullöser Hautausschlag, pustulöser Hautausschlag, makulopapulärer Hautausschlag, Hautausschlag, Pruritus, Urtikaria, Verfärbung der Haut (verstärkte Pigmentierung) ²	
Gelegentlich	Angioödem ³	
Selten		Angioödem

Fortsetzung auf Seite 15

Fortsetzung Tabelle 3

Häufigkeit	Emtricitabin	Tenofovirdisoproxil
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		
Sehr häufig	Erhöhte Kreatinkinase	
Häufig		Abnahme der Knochenmineraldichte
Gelegentlich		Rhabdomyolyse ¹ , Muskelschwäche ¹
Selten		Osteomalazie (sich äußernd durch Knochen-schmerzen und selten bei-tragend zu Frakturen) ^{1,3} , Myopathie ¹
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
Gelegentlich		Erhöhter Kreatininwert, Proteinurie, proximale renale Tubulopathie einschließlich Fanconi-Syndrom
Selten		(Akutes oder chronisches) Nierenversagen, akute tubuläre Nekrose, Nephritis (einschließlich akuter interstitieller Nephritis) ³ , nephrogener Diabetes insipidus
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Sehr häufig		Asthenie
Häufig	Schmerzen, Asthenie	

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

² Bei pädiatrischen Patienten, die Emtricitabin einnahmen, kam es häufig zu Anämie und sehr häufig zu einer Verfärbung der Haut (verstärkte Pigmentierung).

³ Diese Nebenwirkung wurde im Rahmen der Überwachung nach der Markteinführung gemeldet. Weder in randomisierten, kontrollierten klinischen Studien, in denen Emtricitabin bei HIV-infizierten Erwachsenen oder Kindern untersucht wurde, noch in randomisierten, kontrollierten klinischen Studien mit Tenofovirdisoproxil, noch in dem sogenannten Expanded Access Programm für Tenofovirdisoproxil 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 mit Emtricitabin (n = 1.563) oder in randomisierten, kontrollierten klinischen Studien und im Rahmen des Expanded Access Programms mit Tenofovirdisoproxil behandelt wurden (n = 7.319).

zen von Tenofovirdisoproxil ab oder verbesserte sich. Allerdings verbesserte sich bei einigen HIV-1-infizierten Patienten trotz des Absetzens von Tenofovirdisoproxil 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 Tenofovirdisoproxil zu einer unvollständigen Erholung der Nierenfunktion kommt (siehe Abschnitt 4.4).

Laktatazidose: Fälle von Laktatazidose wurden bei der Einnahme von Tenofovirdisoproxil allein oder in Kombination mit anderen antiretroviralen Mitteln berichtet. Patienten mit prädisponierenden Faktoren wie einer dekompensierten Lebererkrankung oder Patienten, die Begleitmedikamente erhalten, von denen bekannt ist, dass sie eine Laktatazidose auslösen, haben ein erhöhtes Risiko, während der Tenofovirdisoproxil-Behandlung eine schwere Laktatazidose zu bekommen, einschließlich tödlicher Verläufe.

handlung eine schwere Laktatazidose zu bekommen, einschließlich tödlicher Verläufe.

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 und Autoimmunhepatitis) 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 Häufig-

keit des Auftretens ist nicht bekannt (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die Beurteilung der Nebenwirkungen von Emtricitabin basiert auf den Erkenntnissen aus drei pädiatrischen Studien (n = 169), in denen nicht vorbehandelte (n = 123) und vorbehandelte (n = 46) pädiatrische HIV-infizierte Patienten im Alter von 4 Monaten bis zu 18 Jahren Emtricitabin in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln erhielten. Zusätzlich zu den Nebenwirkungen, die bei Erwachsenen berichtet wurden (siehe Abschnitt 4.8 Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen), wurden folgende Nebenwirkungen häufiger bei pädiatrischen Patienten beobachtet: Anämie trat häufig (9,5%) und Verfärbung der Haut sehr häufig (31,8%) auf.

Die Beurteilung der Nebenwirkungen von Tenofovirdisoproxil 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 Tenofovirdisoproxil (n = 93) oder Placebo/einem aktiven Vergleichs-arzneimittel (n = 91) in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln erhalten haben (siehe Abschnitt 5.1). Die Nebenwirkungen, die bei den mit Tenofovirdisoproxil behandelten pädiatrischen Patienten beobachtet wurden, waren mit denen vergleichbar, die in klinischen Studien zu Tenofovirdisoproxil 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 (im Alter von 12 bis < 18 Jahren) waren die BMD Z-Scores der Patienten, die Tenofovirdisoproxil erhielten, niedriger als die der Patienten, die mit Placebo behandelt wurden. Bei HIV-1-infizierten Kindern (im Alter von 2 bis 15 Jahren) waren die BMD Z-Scores der Patienten, die zu Tenofovirdisoproxil 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 wurden 89 HIV-1-infizierte pädiatrische Patienten mit einem medianen Alter von 7 Jahren (Altersspanne 2 bis 15 Jahre) für einen medianen Zeitraum von 331 Wochen mit Tenofovirdisoproxil behandelt. Acht von den 89 Patienten (9,0%) brachen die Studienmedikation aufgrund von renalen unerwünschten Ereignissen ab. Fünf Patienten (5,6%) wiesen Laborbefunde auf, die klinisch mit einer proximalen renalen Tubulopathie vereinbar waren; 4 von diesen Patienten brachen die Therapie mit Tenofovirdisoproxil ab. Sieben Patienten hatten eine geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (GFR) zwischen 70 und 90 ml/min/1,73 m². Darunter waren 3 Patienten mit einer klinisch bedeutsamen Abnahme der geschätzten GFR während der Behandlung, die sich nach dem Absetzen von Tenofovirdisoproxil verbesserte.

Sonstige besondere Populationen

Personen mit Nierenfunktionsstörungen: Da Tenofovirdisoproxil nierentoxisch wirken

Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil AL 200 mg/245 mg Filmtabletten

ALIUD PHARMA

kann, wird eine engmaschige Überwachung der Nierenfunktion bei allen Erwachsenen mit Nierenfunktionsstörungen empfohlen, die Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil anwenden (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.2). Die Anwendung von Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil wird bei Personen unter 18 Jahren mit Nierenfunktionsstörung nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Patienten mit HIV/HBV- oder HCV-Koinfektion: Das Nebenwirkungsprofil von Emtricitabin und Tenofoviridisoproxil bei einer begrenzten Anzahl HIV-infizierter Patienten in Studie GS-01-934, die mit HBV (n = 13) oder HCV (n = 26) koinfiziert waren, ähnelte dem von Patienten ohne Koinfektion. Wie jedoch bei dieser Patienten-Population zu erwarten, kamen erhöhte AST- und ALT-Werte häufiger vor als bei Patienten, die allein mit HIV infiziert sind.

Hepatitis-Exazerbationen nach Beendigung der Behandlung: Bei HBV-infizierten Patienten traten nach Beendigung der Behandlung klinische und laborchemische Zeichen einer Hepatitis auf (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

D-53175 Bonn

Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung ist die Person auf Anzeichen einer Toxizität (siehe Abschnitt 4.8) zu beobachten. Falls erforderlich, müssen entsprechende unterstützende Standardtherapiemaßnahmen eingeleitet werden.

Bis zu 30% der Emtricitabin-Dosis und ungefähr 10% der Tenofovir-Dosis können durch Hämodialyse eliminiert werden. Es ist nicht bekannt, ob Emtricitabin oder Tenofovir auch durch Peritonealdialyse eliminiert werden können.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung; antivirale Mittel zur Behandlung von HIV-Infektionen, Kombinationen, ATC-Code: J05AR03

Wirkmechanismus

Bei Emtricitabin handelt es sich um ein Nukleosidanalogon von Cytidin. Tenofoviridisoproxil wird *in vivo* in Tenofovir umgewandelt, ein Nukleosidmonophosphat (Nukleotid)-Analogon von Adenosinmonophosphat. Sowohl Emtricitabin als auch Tenofovir wirken spezifisch gegen das Humane Immun-

defizienzvirus (HIV-1 und HIV-2) sowie gegen das Hepatitis-B-Virus.

Emtricitabin und Tenofovir werden durch zelluläre Enzyme zu Emtricitabin-Triphosphat bzw. Tenofovir-Diphosphat phosphoryliert. *In-vitro*-Studien belegen, dass eine vollständige Phosphorylierung sowohl von Emtricitabin als auch von Tenofovir in Zellen erfolgen kann, wenn Emtricitabin und Tenofovir kombiniert werden. Emtricitabin-Triphosphat und Tenofovir-Diphosphat hemmen die Reverse Transkriptase von HIV-1 kompetitiv und bewirken auf diese Weise einen DNA-Kettenabbruch.

Sowohl Emtricitabin-Triphosphat als auch Tenofovir-Diphosphat hemmen die DNA-Polymerasen von Säugetieren nur geringfügig. Es liegen keine Hinweise auf eine mitochondriale Toxizität *in vitro* oder *in vivo* vor.

Antivirale Aktivität *in vitro*: Bei der Kombination von Emtricitabin und Tenofovir wurde *in vitro* eine synergistische antivirale Wirkung beschrieben. Additive bis synergistische Effekte wurden im Rahmen von Kombinationsstudien mit Proteasehemmern und mit nukleosidischen und nichtnukleosidischen Inhibitoren der Reversen Transkriptase von HIV beobachtet.

Resistenz:

***In vitro*:** *In vitro* und bei einigen HIV-1-infizierten Patienten wurden Resistenzen beschrieben – bei Emtricitabin aufgrund der Entwicklung der M184V/I-Mutation oder bei Tenofovir aufgrund der Entwicklung der K65R-Mutation. Emtricitabin-resistente Viren mit der M184V/I-Mutation waren kreuzresistent gegenüber Lamivudin, blieben aber empfindlich gegenüber Didanosin, Stavudin, Tenofovir und Zidovudin. Die K65R-Mutation kann auch durch Abacavir oder Didanosin selektiert werden und vermindert die Empfindlichkeit gegenüber diesen Substanzen sowie gegenüber Lamivudin, Emtricitabin und Tenofovir. Die Anwendung von Tenofoviridisoproxil ist bei Patienten, deren HIV-1 eine K65R-Mutation zeigt, zu vermeiden. Außerdem wurde durch Tenofovir eine K70E-Substitution in der HIV-1-Reversen Transkriptase selektiert, was zu einer geringfügig verminderten Empfindlichkeit gegenüber Abacavir, Emtricitabin, Lamivudin und Tenofovir führt.

HIV-1, das drei oder mehr Thymidin-Analoga-assoziierte-Mutationen (TAMs) exprimiert, darunter auch entweder die M41L-Mutation oder die L210W-Mutation der Reversen Transkriptase, wiesen eine reduzierte Empfindlichkeit gegenüber Tenofoviridisoproxil auf.

***In vivo* – HIV-1-Behandlung:** Im Rahmen einer nicht verblindeten klinischen Studie GS-01-934 mit antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten wurde bei allen Patienten mit einem bestätigten HIV-RNA-Wert >400 Kopien/ml in Woche 48, 96 oder 144 oder bei vorzeitigem Studienabbruch eine Genotypisierung durchgeführt. Die Ergebnisse in Woche 144:

- Die M184V/I-Mutation wurde bei 2 von 19 (10,5%) analysierten Virusisolaten von Patienten aus der mit Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil/Efavirenz behandelten Gruppe und bei 10 von 29 (34,5%) ana-

lysierten Virusisolaten aus der mit Lamivudin/Zidovudin/Efavirenz behandelten Gruppe nachgewiesen (p-Wert <0,05, Exakter Test nach Fisher: Vergleich der Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil-Gruppe mit der Lamivudin/Zidovudin-Gruppe bei allen Patienten).

- Keines der untersuchten Virusisolate zeigte die K65R- oder die K70E-Mutation.
- Eine genotypische Resistenz gegenüber Efavirenz, hauptsächlich die K103N-Mutation, entwickelte sich bei Viren von 13 von 19 (68%) Patienten der Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil/Efavirenz-Gruppe und bei Viren von 21 von 29 (72%) Patienten der Vergleichsgruppe.

In vivo – Prä-Expositions-Prophylaxe:

Plasmaproben aus 2 klinischen Studien (iPrEx und Partners PrEP) mit Studienteilnehmern ohne HIV-1-Infektion wurden auf 4 HIV-1-Varianten untersucht, die Aminosäuresubstitutionen exprimieren (d. h. K65R, K70E, M184V und M184I), welche potenziell zu einer Resistenz gegen Tenofovir oder Emtricitabin führen können. In der klinischen iPrEx-Studie wurden zum Zeitpunkt der Serokonversion bei Studienteilnehmern, die sich nach der Aufnahme in die Studie mit HIV-1 infizierten, keine HIV-1-Varianten nachgewiesen, die K65R, K70E, M184V oder M184I exprimierten. Bei 3 von 10 Studienteilnehmern, die zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie eine akute HIV-Infektion hatten, wurden M184I- und M184V-Mutationen des HI-Virus nachgewiesen. Davon betroffen waren 2 der 2 Studienteilnehmer in der Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil-Gruppe und 1 von 8 Studienteilnehmern in der Placebogruppe.

In der klinischen Partners-PrEP-Studie wurden zum Zeitpunkt der Serokonversion bei Studienteilnehmern, die sich während der Studie mit HIV-1 infizierten, keine HIV-1-Varianten nachgewiesen, die K65R, K70E, M184V oder M184I exprimierten. Vierzehn Personen hatten zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie eine akute HIV-Infektion. Bei 2 von diesen wurden Resistenzmutationen des HI-Virus nachgewiesen: bei 1 der 5 Teilnehmer in der Gruppe mit 245 mg Tenofoviridisoproxil die K65R-Mutation und bei 1 der 3 Teilnehmer in der Gruppe mit Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil die M184V-Mutation (verbunden mit einer Resistenz gegen Emtricitabin).

Klinische Daten

Behandlung einer HIV-1-Infektion: In einer nicht verblindeten, randomisierten klinischen Studie (GS-01-934) erhielten antiretroviral nicht vorbehandelte erwachsene HIV-1-infizierte Patienten entweder einmal täglich eine Therapie mit Emtricitabin, Tenofoviridisoproxil und Efavirenz (n = 255) oder zweimal täglich eine Fixkombination aus Lamivudin und Zidovudin plus einmal täglich Efavirenz (n = 254). Die Patienten des Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil-Behandlungsarms erhielten von Woche 96 bis Woche 144 die Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil-Kombination und Efavirenz. Beide randomisierten Behandlungsgruppen zeigten zu Beginn ähnliche mediane HIV-1-RNA-Plasmakonzentrationen (5,02 und 5,00 log₁₀ Kopien/ml) sowie CD4-Zellzahlen (233 und 241 Zellen/mm³). Der primäre Endpunkt für

die Wirksamkeit in dieser Studie war das Erreichen und Beibehalten einer bestätigten HIV-1-RNA-Konzentration von < 400 Kopien/ml über 48 Wochen. Die sekundäre Analyse der Wirksamkeit über 144 Wochen schloss den Anteil an Patienten mit HIV-1-RNA-Konzentrationen < 400 oder < 50 Kopien/ml und Veränderungen des Ausgangswertes der CD4-Zellzahl mit ein.

Die primären Daten zum Endpunkt nach 48 Wochen zeigten, dass die Kombination aus Emtricitabin, Tenofoviridisoproxil und Efavirenz eine überlegene Wirksamkeit im Vergleich zur Fixkombination Lamivudin und Zidovudin und Efavirenz aufwies (siehe Tabelle 4). Die Daten zu den sekundären Endpunkten nach 144 Wochen sind auch in Tabelle 4 dargestellt.

In einer weiteren randomisierten klinischen Studie (M02-418) wurden 190 antiretroviral nicht vorbehandelte, erwachsene Patienten einmal täglich mit Emtricitabin und Tenofoviridisoproxil in Kombination mit Lopinavir/Ritonavir einmal oder zweimal täglich behandelt. Nach 48 Wochen lagen die HIV-1-RNA-Werte bei 70% der Patienten, die einmal täglich Lopinavir und Ritonavir erhalten hatten und bei 64% der Patienten, die zweimal täglich Lopinavir und Ritonavir erhalten hatten, unterhalb von 50 Kopien/ml. Der mittlere Anstieg der CD4-Zellzahl gegenüber dem Ausgangswert betrug + 185 Zellen/mm³ und + 196 Zellen/mm³.

Begrenzte klinische Erfahrungen bei HIV-infizierten Patienten mit HBV-Koinfektion weisen darauf hin, dass die Therapie mit Emtricitabin oder Tenofoviridisoproxil in Kombination mit einer anderen antiretroviralen Kombinationstherapie zur Kontrolle der HIV-Infektion zu einer Senkung des HBV-DNA-Titers führt (Senkung um 3 log₁₀ bzw. Senkung um 4 bis 5 log₁₀) (siehe Abschnitt 4.4).

Prä-Expositions-Prophylaxe: Die iPrEx-Studie (CO-US-104-0288) untersuchte Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil oder Placebo bei 2.499 nicht HIV-1-infizierten Männern (oder Transgender-Frauen), die Geschlechtsverkehr mit Männern haben und als Personen mit einem hohen Risiko für eine HIV-Infektion angesehen wurden. Die Studienteilnehmer wurden über einen Zeitraum von 4.237 Personenjahren nachverfolgt. Die Ausgangsmerkmale sind in der Tabelle 5 auf Seite 18 zusammengefasst.

Die Inzidenzen einer HIV-Serokonversion insgesamt und in der Untergruppe mit berichtetem ungeschützten rezeptiven Analverkehr sind in Tabelle 6 auf Seite 18 dargestellt. Die Wirksamkeit korrelierte eng mit der Adhärenz; dies wurde in einer Fallkontrollstudie anhand des Nachweises der plasmatischen oder intrazellulären Wirkstoffspiegel bestimmt (Tabelle 7 auf Seite 18).

In der klinischen Partners-PrEP-Studie (CO-US-104-0380) wurden Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil, 245 mg Tenofoviridisoproxil und Placebo bei 4.758 nicht HIV-1-infizierten Studienteilnehmern aus Kenia oder Uganda in serodiskordanten heterosexuellen Partnerschaften untersucht. Die Studienteilnehmer wurden über einen Zeitraum von 7.830 Personenjahren nachverfolgt. Die

Tabelle 4: Daten zur Wirksamkeit nach 48 und 144 Wochen aus der Studie GS-01-934, in der Emtricitabin, Tenofoviridisoproxil und Efavirenz bei nicht vorbehandelten Patienten mit HIV-1-Infektion angewendet wurde

	GS-01-934 Behandlungsdauer 48 Wochen		GS-01-934 Behandlungsdauer 144 Wochen	
	Emtricitabin + Tenofoviridisoproxil + Efavirenz	Lamivudin + Zidovudin + Efavirenz	Emtricitabin + Tenofoviridisoproxil + Efavirenz	Lamivudin + Zidovudin + Efavirenz
HIV-1-RNA < 400 Kopien/ml (TLOVR)	84% (206/244)	73% (177/243)	71% (161/227)	58% (133/229)
p-Wert	0,002 **		0,004 **	
% Unterschied (95% KI)	11% (4% bis 19%)		13% (4% bis 22%)	
HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml (TLOVR)	80% (194/244)	70% (171/243)	64% (146/227)	56% (130/231)
p-Wert	0,021 **		0,082 **	
% Unterschied (95% KI)	9% (2% bis 17%)		8% (-1% bis 17%)	
Mittlere Änderung der CD4-Zellzahl im Vergleich zum Ausgangswert (Zellen/mm ³)	+ 190	+ 158	+ 312	+ 271
p-Wert	0,002 ^a		0,089 ^a	
Unterschied (95% KI)	32 (9 bis 55)		41 (4 bis 79)	

* Patienten, die mit Emtricitabin, Tenofoviridisoproxil und Efavirenz und von Woche 96 bis Woche 144 mit Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil und Efavirenz behandelt worden waren

** Der p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel Test stratifiziert nach der ursprünglichen CD4-Zellzahl

TLOVR = Time to Loss of Virologic Response

^a Van Elteren Test

Ausgangsmerkmale sind in der Tabelle 8 auf Seite 19 zusammengefasst.

Die Inzidenz der HIV-Serokonversion ist in Tabelle 9 auf Seite 19 dargestellt. Die Rate der HIV-1-Serokonversion bei Männern betrug 0,24/100 Personenjahren der Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil-Exposition und bei Frauen 0,95/100 Personenjahren der Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil-Exposition. Die Wirksamkeit korrelierte eng mit der Adhärenz; dies wurde anhand des Nachweises der plasmatischen oder intrazellulären Wirkstoffspiegel bestimmt. Die Wirksamkeit war besser bei Teilnehmern einer Teilstudie, die eine aktive Beratung zur Adhärenz erhielten (siehe Tabelle 10 auf Seite 19).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil bei Kindern im Alter von unter 12 Jahren ist nicht erwiesen.

Behandlung einer HIV-1-Infektion bei Kindern und Jugendlichen

Es wurden keine klinischen Studien zu Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil bei Kindern und Jugendlichen mit HIV-1-Infektion durchgeführt.

Die klinische Wirksamkeit und Sicherheit von Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil wurde in Studien belegt, die mit Emtricitabin und Tenofoviridisoproxil als Einzelwirkstoffe durchgeführt wurden.

Studien zu Emtricitabin

Bei Kindern und Kleinkindern ab 4 Monaten, die Emtricitabin einnahmen, wurde die HIV-1-RNA im Plasma über 48 Wochen bei einem Großteil der Patienten unter die Nachweisgrenze gesenkt bzw. blieb unter der Nachweisgrenze (89% erreichten ≤ 400 Kopien/ml und 77% erreichten ≤ 50 Kopien/ml).

Studien zu Tenofoviridisoproxil

In Studie GS-US-104-0321 wurden 87 HIV-1-infizierte vorbehandelte Patienten im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit Tenofoviridisoproxil (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 Tenofoviridisoproxil 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 Tenofoviridisoproxil 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

Tabelle 5: Studienpopulation der Studie CO-US-104-0288 (iPrEx)

	Placebo (n = 1.248)	Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (n = 1.251)
Alter (J), Mittelwert (SD)	27 (8,5)	27 (8,6)
Ethnizität, N (%)		
Schwarz/afroamerikanisch	97 (8)	117 (9)
Weiß	208 (17)	223 (18)
Gemischt/Sonstige	878 (70)	849 (68)
Asiatisch	65 (5)	62 (5)
Hispanisch/lateinamerikanisch, N (%)	906 (73)	900 (72)
Sexuelle Risikofaktoren zum Zeitpunkt des Screenings		
Anzahl der Partner in den vorangegangenen 12 Wochen, Mittelwert (SD)	18 (43)	18 (35)
URAI in den vorangegangenen 12 Wochen, N (%)	753 (60)	732 (59)
URAI mit HIV-positivem Partner (oder mit unbekanntem Status) in den vorangegangenen 6 Monaten, N (%)	1.009 (81)	992 (79)
Beteiligung an „Transactional sex“ in den letzten 6 Monaten, N (%)	510 (41)	517 (41)
Bekannte HIV-positive Partner in den letzten 6 Monaten, N (%)	32 (3)	23 (2)
Syphilis-Seroreaktivität, N (%)	162/1.239 (13)	164/1.240 (13)
Seruminfektion mit Herpes-simplex-Virus Typ 2, N (%)	430/1.243 (35)	458/1.241 (37)
Nachweis von Leukozytenesterase im Urin, N (%)	22 (2)	23 (2)

URAI = unprotected receptive anal intercourse (Ungeschützter rezeptiver Analverkehr)

Tabelle 6: Wirksamkeit in der Studie CO-US-104-0288 (iPrEx)

	Placebo	Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil	p-Wert ^{a,b}
mITT-Analyse			
Serokonversionen/N	83/1.217	48/1.224	0,002
Relative Risikoreduktion (95%-KI) ^b	42%o (18%o; 60%o)		
URAI in den 12 Wochen vor dem Screening, mITT-Analyse			
Serokonversionen/N	72/753	34/732	0,0349
Relative Risikoreduktion (95%-KI) ^b	52%o (28%o; 68%o)		

^a p-Werte laut Log-Rang-Test. Die p-Werte für URAI beziehen sich auf die Nullhypothese von Unterschieden bei der Wirksamkeit zwischen den Subgruppen (URAI vs. kein URAI).^b Die relative Risikoreduktion wurde für die mITT-Population berechnet, basierend auf der Serokonversion-Inzidenz, d. h. nach der Baseline auftretend und im Rahmen der ersten Visite nach Behandlung (etwa 1 Monat nach der letzten Ausgabe der Studienmedikation) erfasst.

Tabelle 7: Wirksamkeit und Adhärenz in der Studie CO-US-104-0288 (iPrEx, gematchte Fallkontrollanalyse)

Kohorte	Wirkstoff nachgewiesen	Wirkstoff nicht nachgewiesen	Relative Risikoreduktion (2-seitiges 95%-KI) ^a
HIV-positive Studienteilnehmer	4 (8%/)	44 (92%/)	94%/ (78%/; 99%/)
HIV-negative gematchte Studienteilnehmer	63 (44%/)	81 (56%/)	–

^a Die relative Risikoreduktion wurde anhand der Serokonversion-Inzidenz (nach Baseline) im Rahmen der doppelblinden Behandlungsphase und während der 8-wöchigen Verlaufsbeobachtung berechnet. Es wurden nur Proben von Studienteilnehmern ausgewertet, die randomisiert Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil erhalten hatten, um die Tenofovirdisoproxil-DP-Wirkstoffspiegel im Plasma oder intrazellulär nachzuweisen.

doppelblinden Phase) betrug für den BMD Z-Score der Lendenwirbelsäule in der Tenofovirdisoproxil-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 Tenofovirdisoproxil-Gruppe geringer. In Woche 48 hatten sechs Jugendliche in der Tenofovirdisoproxil-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 Tenofovirdisoproxil 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 Zidovudin-haltigen Therapien randomisiert und entweder einem Ersatz von Stavudin oder Zidovudin durch Tenofovirdisoproxil (n = 48) oder einer Beibehaltung der ursprünglichen Therapie (n = 49) über 48 Wochen zugeteilt. In Woche 48 wiesen 83%/ der Patienten in der Tenofovirdisoproxil-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 in der Tenofovirdisoproxil-Gruppe bedingt. Nach Ausschluss fehlender Daten wiesen 91%/ der Patienten in der Tenofovirdisoproxil-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 Pa-

Tabelle 8: Studienpopulation der Studie CO-US-104-0380 (Partners PrEP)

	Placebo (n = 1.584)	245 mg Tenofovir- disoproxil (n = 1.584)	Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (n = 1.579)
Alter (J), Medianwert (Q1, Q3)	34 (28; 40)	33 (28; 39)	33 (28; 40)
Geschlecht, N (%)			
Männlich	963 (61)	986 (62)	1.013 (64)
Weiblich	621 (39)	598 (38)	566 (36)
Wichtige Paarm Merkmale, N (%) oder Medianwert (Q1, Q3)			
Verheiratet mit Studienpartner	1.552 (98)	1.543 (97)	1.540 (98)
Jahre des Zusammenlebens mit Studienpartner	7,1 (3,0; 14,0)	7,0 (3,0; 13,5)	7,1 (3,0; 14,0)
Jahre der Kenntnis des diskordanten Status	0,4 (0,1; 2,0)	0,5 (0,1; 2,0)	0,4 (0,1; 2,0)

Tabelle 9: Wirksamkeit in der Studie CO-US-104-0380 (Partners PrEP)

	Placebo	245 mg Tenofovirdisoproxil	Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil
Serokonversionen/N^a	52/1.578	17/1.579	13/1.576
Inzidenz pro 100 Personenjahre (95%-KI)	1,99 (1,49; 2,62)	0,65 (0,38; 1,05)	0,50 (0,27; 0,85)
Relative Risikoreduktion (95%-KI)	–	67% (44%; 81%)	75% (55%; 87%)

^a Die relative Risikoreduktion wurde für die mITT-Kohorte anhand der Serokonversion-Inzidenz (nach Baseline) berechnet. Die Vergleiche für die aktiven Studiengruppen wurden vs. Placebo durchgeführt.

Tabelle 10: Wirksamkeit und Adhärenz in der Studie CO-US-104-0380 (Partners PrEP)

Quantifizierung der Studienmedikation	Anzahl mit Nachweis von Tenofovir/Proben insgesamt (%)		Risikoeinschätzung für HIV-1-Schutz: Nachweis vs. Kein Nachweis von Tenofovir	
	Fall	Kohorte	Relative Risikoreduktion (95%-KI)	p-Wert
FTC/Tenofovirdisoproxil-Gruppe ^a	3/12 (25%)	375/465 (81%)	90% (56%; 98%)	0,002
Tenofovirdisoproxil- Gruppe ^a	6/17 (35%)	363/437 (83%)	86% (67%; 95%)	< 0,001
Adhärenz-Teilstudie	Teilnehmer der Adhärenz-Teilstudie^b		Relative Risikoreduktion (95%-KI)	p-Wert
	Placebo	245 mg Tenofovirdisoproxil + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil		
Serokonversionen/N ^b	14/404 (3,5%)	0/745 (0%)	100% (87%; 100%)	< 0,001

^a „Fall“ = HIV-Serokonverter; „Kohorte“ = 100 randomisierte Studienteilnehmer aus den Gruppen mit 245 mg Tenofovirdisoproxil und Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil. Nur Fall- oder Kohorte-Proben von Studienteilnehmern, die randomisiert 245 mg Tenofovirdisoproxil oder Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil zugeteilt wurden, wurden auf Tenofovir-Plasmaspiegel untersucht.

^b Teilstudienteilnehmer wurden aktiv überwacht, z.B. durch unangekündigte Besuche zuhause und Überprüfung der Tablettenzahlen, und im Hinblick auf eine Verbesserung der Adhärenz beraten.

tienten, die eine Behandlung mit Tenofovirdisoproxil 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 Tenofovirdisoproxil-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 Tenofovirdisoproxil-Gruppe und der Stavudin/Zidovudin-Gruppe ähnlich. Die Gesamtknochenzunahme war in der Tenofovirdisoproxil-Gruppe geringer als in der Gruppe, die mit Stavudin oder Zidovudin behandelt worden war. Ein Patient der Tenofovirdisoproxil-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 Tenofovirdisoproxil 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 8 von 89 pädiatrischen Patienten (9,0%), die mit Tenofovirdisoproxil behandelt wurden, die Studienmedikation aufgrund von renalen unerwünschten Ereignissen ab. Fünf Patienten (5,6%) wiesen Laborbefunde auf, die klinisch mit einer proximalen renalen Tubulopathie vereinbar waren; 4 von diesen Patienten brachen die Therapie mit Tenofovirdisoproxil ab (mediante Exposition gegenüber Tenofovirdisoproxil: 331 Wochen).

Prä-Expositions-Prophylaxe bei Kindern und Jugendlichen

Es ist zu erwarten, dass die Sicherheit und Wirksamkeit von Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil für die Prä-Expositions-Prophylaxe bei Jugendlichen, die ein tägliches Dosierungsschema einhalten, der von Erwachsenen mit gleicher Adhärenz entspricht. Die möglichen Auswirkungen auf die Nieren und Knochen bei langfristiger Anwendung von Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil für die Prä-Expositions-Prophylaxe bei Jugendlichen sind nicht geklärt (siehe Abschnitt 4.4).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften Resorption

Die Bioäquivalenz einer Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Filmtablette mit einer Emtricitabin 200 mg Hartkapsel in Kombination mit einer Tenofovirdisoproxil 245 mg Filmtablette wurde nach Anwendung der Einzeldosierungen bei nüchternen Probanden unter-

Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil AL 200 mg/245 mg Filmtabletten

ALIUD PHARMA

sucht. Nach oraler Anwendung von Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil an Probanden werden Emtricitabin und Tenofoviridisoproxil schnell resorbiert, und Tenofoviridisoproxil wird in Tenofovir umgewandelt. Die maximalen Serumkonzentrationen von Emtricitabin und Tenofovir werden bei der Einnahme auf nüchternen Magen innerhalb von 0,5 bis 3,0 Stunden erreicht. Im Vergleich zur Einnahme auf nüchternen Magen führte die Einnahme von Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil zusammen mit einer fettreichen oder einer leichten Mahlzeit zu einer Verzögerung von circa einer Dreiviertelstunde bis zum Erreichen der maximalen Tenofovir-Konzentration und zu einem Anstieg der AUC von Tenofovir um ca. 35% und der C_{max} von Tenofovir um ca. 15%. Um die Resorption von Tenofovir zu optimieren, wird empfohlen, Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil vorzugsweise zu einer Mahlzeit einzunehmen.

Verteilung

Nach der intravenösen Anwendung lag das Verteilungsvolumen von Emtricitabin und Tenofovir bei ungefähr 1,4 l/kg bzw. 800 ml/kg. Nach oraler Gabe von Emtricitabin oder Tenofoviridisoproxil werden Emtricitabin und Tenofovir breit im gesamten Körper verteilt.

Die Bindung von Emtricitabin an humane Plasmaproteine lag im Konzentrationsbereich von 0,02–200 µg/ml *in vitro* konzentrationsunabhängig bei <4%. *In vitro* betrug die Proteinbindung von Tenofovir in einem Konzentrationsbereich zwischen 0,01 und 25 µg/ml weniger als 0,7% bei Plasmaproteinen bzw. 7,2% bei Serumproteinen.

Biotransformation

Emtricitabin wird nur in geringem Umfang metabolisiert. Die Biotransformation von Emtricitabin umfasst die Oxidation des Thiol-Anteils zu 3'-Sulfoxid-Diastereomeren (ca. 9% der Dosis) sowie die Konjugation mit Glucuronsäure zum 2'-O-Glucuronid (ca. 4% der Dosis). *In-vitro*-Untersuchungen haben gezeigt, dass weder Tenofoviridisoproxil noch Tenofovir ein Substrat für CYP450-Enzyme ist. Weder Emtricitabin noch Tenofovir hemmen *in vitro* die Metabolisierung von Arzneimitteln, die von einem der wichtigen humanen CYP450-Isoenzyme, die an der Biotransformation von Arzneimitteln beteiligt sind, vermittelt wird. Emtricitabin hemmte auch nicht das für die Glucuronidierung verantwortliche Enzym Uridin-5'-Diphosphoglucuronyl-Transferase.

Elimination

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

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 scheinbare Clearance von Tenofovir be-

trug im Durchschnitt 307 ml/min. Die renale Clearance betrug ungefähr 210 ml/min; damit war diese Rate höher als die glomeruläre Filtrationsrate. Dies deutet darauf hin, dass die aktive tubuläre Sekretion bei der Ausscheidung von Tenofovir eine wichtige Rolle spielt. Nach oraler Anwendung liegt die Eliminations-Halbwertszeit von Tenofovir bei etwa 12–18 Stunden.

Ältere Patienten

Es wurden keine pharmakokinetischen Studien zur Anwendung von Emtricitabin oder Tenofovir (als Tenofoviridisoproxil) bei älteren Patienten (im Alter von über 65 Jahren) durchgeführt.

Geschlecht

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Emtricitabin und Tenofovir bei männlichen und weiblichen Patienten sind vergleichbar.

Ethnische Zugehörigkeit

Es wurden keine klinisch signifikanten pharmakokinetischen Unterschiede auf Grund der ethnischen Zugehörigkeit für Emtricitabin festgestellt. Die Pharmakokinetik von Tenofovir (angewendet als Tenofoviridisoproxil) wurde in verschiedenen ethnischen Gruppen nicht speziell untersucht.

Kinder und Jugendliche

Es wurden keine pharmakokinetischen Studien mit Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil bei Kindern und Jugendlichen (im Alter von unter 18 Jahren) durchgeführt. 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 ≥ 35 kg und bei 23 HIV-1-infizierten Kindern im Alter von 2 bis <12 Jahren untersucht. Diese Patienten erhielten orale Tagesdosen von 245 mg Tenofoviridisoproxil oder 6,5 mg/kg Körpergewicht Tenofoviridisoproxil bis zu einer maximalen Dosis von 245 mg. Die hierdurch erreichte Tenofovir-Exposition war ähnlich der Exposition, die bei Erwachsenen mit einmal täglich 245 mg Tenofoviridisoproxil erreicht wurde. Es wurden keine pharmakokinetischen Studien mit Tenofoviridisoproxil bei Kindern unter 2 Jahren durchgeführt. Im Allgemeinen ähnelt die Pharmakokinetik von Emtricitabin bei Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen (im Alter von 4 Monaten bis zu 18 Jahren) der von Erwachsenen.

Es wird erwartet, dass die Pharmakokinetik von Emtricitabin und Tenofovir (angewendet als Tenofoviridisoproxil) bei Jugendlichen mit HIV-1-Infektion und ohne Infektion gleich ist, basierend auf den ähnlichen Expositionen mit Emtricitabin und Tenofovir bei HIV-1-infizierten Jugendlichen und Erwachsenen und den ähnlichen Expositionen mit Emtricitabin und Tenofovir bei Erwachsenen mit HIV-1-Infektion und ohne Infektion.

Nierenfunktionsstörung

Es liegen nur begrenzte pharmakokinetische Daten zur gleichzeitigen Anwendung von Emtricitabin und Tenofovir als separate Arzneimittel oder als Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil-Fixkombination bei Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung vor. Die pharmakokinetischen Parameter wurden hauptsächlich nach der Gabe von Einzeldosen Emtricitabin 200 mg bzw. Tenofoviridisoproxil

245 mg bei nicht HIV-infizierten Probanden mit unterschiedlich schweren Nierenfunktionsstörungen bestimmt. Der Schweregrad der Nierenfunktionsstörung wurde anhand der Kreatinin-Clearance (ClCr) zu Beginn bestimmt (normale Nierenfunktion bei ClCr > 80 ml/min, leichte Nierenfunktionsstörung bei ClCr = 50–79 ml/min, mittelgradige Nierenfunktionsstörung bei ClCr = 30–49 ml/min und schwere Nierenfunktionsstörung bei ClCr = 10–29 ml/min).

Die mittlere Exposition (% Variationskoeffizient) gegenüber Emtricitabin stieg von 12 µg·h/ml (25%) bei Probanden mit normaler Nierenfunktion auf 20 µg·h/ml (6%) bei Probanden mit einer leichten, auf 25 µg·h/ml (23%) bei Probanden mit einer mittelgradigen Nierenfunktionsstörung und auf 34 µg·h/ml (6%) bei Probanden mit einer schweren Nierenfunktionsstörung.

Die mittlere Exposition (% Variationskoeffizient) gegenüber Tenofovir stieg von 2.185 ng·h/ml (12%) bei Probanden mit normaler Nierenfunktion auf 3.064 ng·h/ml (30%) bei Probanden mit einer leichten Nierenfunktionsstörung, auf 6.009 ng·h/ml (42%) bei Probanden mit einer mittelgradigen Nierenfunktionsstörung und auf 15.985 ng·h/ml (45%) bei Probanden mit einer schweren Nierenfunktionsstörung.

Es ist zu erwarten, dass das verlängerte Dosierungsintervall von Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil bei HIV-1-infizierten Patienten mit einer mittelgradigen Nierenfunktionsstörung zu höheren maximalen Plasmakonzentrationen und niedrigeren C_{min} -Werten führt als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion.

Bei hämodialysepflichtigen Probanden mit einer terminalen Niereninsuffizienz (ESRD [end stage renal disease]) kam es zwischen zwei Dialysebehandlungen zu einem ausgeprägten Anstieg der Exposition gegenüber Emtricitabin über 72 Stunden auf 53 µg·h/ml (19%) und gegenüber Tenofovir über 48 Stunden auf 42.857 ng·h/ml (29%).

Zur Untersuchung der Sicherheit, antiviralen Wirksamkeit und Pharmakokinetik von Tenofoviridisoproxil in Kombination mit Emtricitabin bei HIV-infizierten Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung wurde eine kleine klinische Studie durchgeführt. Eine Untergruppe von Patienten mit einem Kreatinin-Clearance-Ausgangswert zwischen 50 und 60 ml/min, die eine einmal täglich Dosierung erhielten, zeigte einen 2- bis 4-fachen Anstieg der Exposition gegenüber Tenofovir und eine Verschlechterung der Nierenfunktion.

Die Pharmakokinetik von Emtricitabin und Tenofovir (angewendet als Tenofoviridisoproxil) wurde bei Kindern und Jugendlichen mit Nierenfunktionsstörung nicht untersucht. Es sind keine Daten zu Dosierungsempfehlungen verfügbar (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Leberfunktionsstörung

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil wurden nicht bei Probanden mit einer Leberfunktionsstörung geprüft.

Die Pharmakokinetik von Emtricitabin wurde bei nicht HBV-infizierten Patienten mit unterschiedlich schwerer Leberinsuffizienz nicht untersucht. Im Allgemeinen entsprach die Pharmakokinetik von Emtricitabin bei HBV-infizierten Patienten der bei gesunden Probanden und bei HIV-infizierten Patienten.

Tenofovirdisoproxil wurde als Einzeldosis von 245 mg bei nicht-HIV-infizierten Probanden mit unterschiedlich stark ausgeprägten Leberfunktionsstörungen (Definition gemäß Child-Pugh-Turcotte-Klassifikation) angewendet. Die Pharmakokinetik von Tenofovir war bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung nicht wesentlich 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 $AUC_{0-\infty}$ betrug 2.050 (50,8%) ng·h/ml. Bei Patienten mit einer mittelgradigen Leberfunktionsstörung lag C_{max} bei 289 (46,0%) ng/ml und die AUC bei 2.310 (43,5%) ng·h/ml. Bei Patienten mit einer schweren Leberfunktionsstörung lag C_{max} bei 305 (24,8%) ng/ml, die AUC lag bei 2.740 (44,0%) ng·h/ml.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Emtricitabin: Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten zu Emtricitabin keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Tenofovirdisoproxil: Präklinische Studien zur Sicherheitspharmakologie von Tenofovirdisoproxil 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 veringerte BMD (Ratten und Hunde) diagnostiziert. Zu einer Knochentoxizität bei jungen erwachsenen Ratten und Hunden kam es bei Expositionen, die der ≥ 5 -fachen Exposition von jugendlichen 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- und postnatalen Toxizitätsstudien mit Tenofovirdisoproxil allerdings waren in maternaltoxischen Dosierungen die Lebensfähigkeit und das Gewicht der Jungtiere verringert.

Kombination von Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil: In einmonatigen oder kürzeren Studien zur Genotoxizität und zur Toxizität bei wiederholter Gabe der Kombination dieser beiden Wirkstoffe wurden keine vermehrten toxischen Effekte im Vergleich zu Studien mit den einzelnen Wirkstoffen festgestellt.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose (E 460a)
Vorverkleisterte Stärke (Mais)
Croscarmellose-Natrium (E 468)
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich] (E 470b)

Filmüberzug:

Poly(vinylalkohol)
Titandioxid (E 171)
Macrogol 3350 (E 1521)
Talkum (E 553b)
Indigocarmin-Aluminiumsalz (E 132)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

HDPE-Flasche mit einem kindergesicherten PP-Schraubverschluss und einem Kiesel-säuregel-Trocknungsmittel in der Flasche.

Originalpackung mit 30 und 90 (3 × 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

ALIUD PHARMA GmbH
Gottlieb-Daimler-Straße 19
D-89150 Laichingen
Telefon: 07333 9651-0
Telefax: 07333 9651-6004
info@aliud.de

8. Zulassungsnummer

96484.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
04. Oktober 2016

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
14. September 2021

10. Stand der Information

März 2024

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin