

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil beta 200 mg/245 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 200 mg Emtricitabin und 245 mg Tenofovirdisoproxil (entsprechend 300,6 mg Tenofovirdisoproxilsuccinat oder 136 mg Tenofovir).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Tablette enthält 91,2 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Blaue gefärbte, kapselförmige Filmtabletten, auf beiden Seiten unbedruckt. Die Abmessungen der Tablette sind ungefähr 19,3 mm × 8,8 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung einer HIV-1-Infektion:

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

Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil beta 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/Tenofovirdisoproxil beta 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/Tenofovirdisoproxil beta 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 Tenofovirdisoproxil 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/Tenofovirdisoproxil beta notwendig ist. Bitte beachten Sie in diesem Fall die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) zu diesen Arzneimitteln.

Falls die Einnahme von Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil beta um bis zu 12 Stunden gegenüber der gewohnten Einnahmezeit versäumt wird, sollte die Einnahme von Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil beta so bald wie möglich nachgeholt und das gewohnte Einnahmeschema fortgesetzt werden. Falls die Einnahme von Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil beta 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/Tenofovirdisoproxil beta zu Erbrechen kommt, sollte eine weitere Tablette eingenommen werden. Falls es später als 1 Stunde nach der Einnahme von Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil beta 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/Tenofovirdisoproxil beta nur dann eingesetzt werden, wenn der mögliche Nutzen gegenüber dem möglichen Risiko überwiegt. Siehe Tabelle 1.

Tabelle 1: Dosierungsempfehlungen bei Erwachsenen mit Nierenfunktionsstörung

	Behandlung einer HIV-1-Infektion	Prä-Expositions-Prophylaxe
<i>Leichte Nierenfunktionsstörung (CrCl 50-80 ml/min)</i>	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).
<i>Mittelgradige Nierenfunktionsstörung (CrCl 30-49 ml/min)</i>	Empfohlen ist die Anwendung alle 48 Stunden. Dies basiert auf der Modellierung von pharmakokinetischen Daten zu Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil nach Einmalgabe bei nicht HIV-infizierten Probanden mit unterschiedlich ausgeprägten Nierenfunktionsstörungen (siehe Abschnitt 4.4).	Die Einnahme wird in dieser Population nicht empfohlen.

	Behandlung einer HIV-1-Infektion	Prä-Expositions-Prophylaxe
<i>Schwere Nierenfunktionsstörung (CrCl < 30 ml/min) und hämodialysepflichtige Patienten</i>	Die Einnahme wird nicht empfohlen, weil die erforderliche Dosisreduktion mit der Kombinationstablette nicht erreicht werden kann.	Die Einnahme wird in dieser Population nicht empfohlen.

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 und Tenofovirdisoproxil bei Kindern im Alter von unter 12 Jahren ist nicht erwiesen (siehe Abschnitt 5.2).

Art der Anwendung

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

Gesamtstrategie zur Prävention einer HIV-1-Infektion

Emtricitabin und 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 beta ist unbekannt.

Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil beta 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/Tenofoviridisoproxil beta 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/Tenofoviridisoproxil beta 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/Tenofoviridisoproxil beta allein stellt kein vollständiges HIV-1-Behandlungsschema dar. Bei Personen mit unentdeckter HIV-1-Infektion, die nur Emtricitabin und Tenofoviridisoproxil 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/Tenofoviridisoproxil beta um mindestens einen Monat verschoben und der negative HIV-1-Status erneut bestätigt werden, bevor eine Prä-Expositions-Prophylaxe mit Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil beta begonnen wird.

Bedeutung der Adhärenz:

Die Wirksamkeit von Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil beta 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/Tenofoviridisoproxil beta -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 dem Hepatitis-B-Virus (HBV) oder Hepatitis-C-Virus (HCV) infiziert sind, beachten.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Emtricitabin und Tenofoviridisoproxil zur Prä-Expositions-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.

Tenofoviridisoproxil 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 und Tenofoviridisoproxil bei Patienten mit einer chronischen HBV-Infektion sind nicht speziell erwiesen worden.

Das Absetzen der Therapie mit Emtricitabin und Tenofoviridisoproxil bei Patienten mit HBV-Infektion kann mit schweren akuten Exazerbationen der Hepatitis einhergehen. Patienten mit HBV-Infektion, die Emtricitabin und Tenofoviridisoproxil absetzen, sollten auch nach Beendigung der Behandlung mit Emtricitabin und Tenofoviridisoproxil 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 und 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 und 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 Veränderungen der Leberfunktion. Diese Patienten müssen gemäß der üblichen Praxis überwacht werden. Zeigen diese Patienten Anzeichen einer Verschlimmerung der Lebererkrankung, muss eine Therapieunterbrechung oder ein Therapieabbruch erwogen werden.

Auswirkungen auf die Nieren und Knochen bei Erwachsenen

Auswirkungen auf die Nieren

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 proximale 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 und Tenofovirdisoproxil bei allen Personen 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 und 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 und 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 und Tenofovirdisoproxil erwogen werden.

Das renale Sicherheitsprofil von Emtricitabin und 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 2-4 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 und Tenofovirdisoproxil bei Patienten mit Kreatinin-Clearance-Werten < 60 ml/min angewendet wird. Außerdem sollte bei Patienten, die Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil in verlängerten Dosierungsintervallen erhalten, das klinische Ansprechen auf die Behandlung engmaschig überwacht werden. Die Einnahme von Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil wird bei Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) und bei dialysepflichtigen Patienten nicht empfohlen, weil die erforderliche Dosisreduktion mit der Kombinationstablette nicht erreicht werden kann (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Kontrolle der Nierenfunktion bei der Prä-Expositions-Prophylaxe

Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil 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 und Tenofovirdisoproxil 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 und 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 und Tenofovirdisoproxil 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 Tenofovirdisoproxil 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 Tenofovirdisoproxil 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 Tenofovirdisoproxil im Rahmen eines Behandlungsschemas erhielten, das einen geboosterten Proteasehemmer beinhaltet. Angesichts der mit Tenofovirdisoproxil assoziierten Knochenanomalien und der begrenzten Langzeitdaten über die Auswirkungen von Tenofovirdisoproxil 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 und Tenofovirdisoproxil 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 Tenofovirdisoproxil 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 Tenofovirdisoproxil für die Behandlung von HIV-1 oder nach Absetzen von Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil 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 und Tenofovirdisoproxil 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 und Tenofovirdisoproxil 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 und Tenofovirdisoproxil 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 und Tenofovirdisoproxil zur Behandlung von HIV-1 oder zur Prä-Expositions-Prophylaxe bestimmt und während der Anwendung überwacht werden (siehe oben).

Kontrolle der Nierenfunktion

Bei allen mit Tenofovirdisoproxil 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 und Tenofovirdisoproxil zu entscheiden. Für den Fall, dass die Nierenfunktion kontinuierlich abnimmt, ohne dass ein anderer erkennbarer Grund vorliegt, sollte ebenfalls eine Unterbrechung der Anwendung mit Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil 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 und Tenofovirdisoproxil bei Personen im Alter von unter 18 Jahren mit einer Nierenfunktionsstörung wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2). Eine Behandlung mit Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil sollte bei pädiatrischen Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung nicht begonnen werden und bei pädiatrischen Patienten, die während der Anwendung von Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil eine Nierenfunktionsstörung entwickeln, abgebrochen werden.

Auswirkungen auf die Knochen

Die Einnahme von Tenofovirdisoproxil kann eine Verminderung der BMD verursachen. Die Auswirkungen dieser Änderungen der BMD in Verbindung mit Tenofovirdisoproxil 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 und Tenofovirdisoproxil 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 der 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 der Blutglukosewerte wird auf die anerkannten HIV-Therapieleitlinien verwiesen. Die Behandlung von Lipidstörungen sollte nach klinischem Ermessen erfolgen.

Mitochondriale Dysfunktion nach Exposition *in utero*

Nukleos(t)id-Analoga können die mitochondriale Funktion in unterschiedlichem Ausmaß beeinträchtigen. Dies ist unter Stavudin, Didanosin und Zidovudin am stärksten ausgeprägt. Es liegen Berichte über mitochondriale Funktionsstörungen bei HIV-negativen Kleinkindern vor, die *in utero* und/oder postnatal gegenüber Nukleosid-Analoga exponiert waren. Diese Berichte betrafen überwiegend Behandlungen mit Zidovudin-haltigen Therapien. Die hauptsächlich berichteten Nebenwirkungen waren hämatologische Störungen (Anämie, Neutropenie) und Stoffwechselstörungen (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 und Tenofovirdisoproxil 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 und 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 hochdosierten oder mehreren nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) berichtet. Falls Emtricitabin und 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 und 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 und 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 Nierenfunktionsstörungen. 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 Nebenwirkungen 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 Tenofovirdisoproxil 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 und Tenofovirdisoproxil mit einem dritten Nukleosidanalogen angewendet wird.

Ältere Personen

Die Anwendung von Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil 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 und Tenofovirdisoproxil bei älteren Personen Vorsicht geboten.

Sonstige Bestandteile

Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil beta enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, 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/Tenofovirdisoproxil beta Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil enthält, können alle Wechselwirkungen, die für die einzelnen Wirkstoffe ermittelt wurden, auch unter Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil 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 Tenofovirdisoproxil 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 Tenofovirdisoproxil und anderen Arzneimitteln gering ist.

Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen

Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil darf nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln angewendet werden, die Emtricitabin, Tenofovirdisoproxil, Tenofoviralfenamid oder andere Cytidin-Analoga, wie z. B. Lamivudin, enthalten (siehe Abschnitt 4.4). Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil darf nicht gleichzeitig mit Adefovirdipivoxil angewendet werden.

Didanosin: Die gleichzeitige Anwendung von Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil 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 und Tenofovirdisoproxil und 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, Cidofovir oder Interleukin-2 sollte die Anwendung von Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

Weitere Wechselwirkungen

Wechselwirkungen zwischen Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil bzw. seinen einzelnen Wirkstoffen und anderen Arzneimitteln sind in der nachstehenden 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.

Tabelle 2: Wechselwirkungen zwischen Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil bzw. 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/Tenofovirdisoproxil beta (Emtricitabin 200 mg, Tenofovirdisoproxil 245 mg)
ANTIINFJEKTIVA		
Antiretrovirale Arzneimittel		
Proteasehemmer		
Atazanavir/Ritonavir/ Tenofovirdisoproxil (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 Nebenwirkungen, darunter Nierenfunktionsstörungen, verstärken. Die Nierenfunktion sollte engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).
Atazanavir/Ritonavir/ Emtricitabin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
Darunavir/Ritonavir/ Tenofovirdisoproxil (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 Nebenwirkungen, darunter Nierenfunktionsstörungen, verstärken. Die Nierenfunktion sollte engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).
Darunavir/Ritonavir/ Emtricitabin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	

Lopinavir/Ritonavir/ Tenofovirdisoproxil (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 Nebenwirkungen, darunter Nierenfunktionsstörungen, verstärken. Die Nierenfunktion sollte engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).
Lopinavir/Ritonavir/ Emtricitabin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
NRTIs		
Didanosin/ Tenofovirdisoproxil	Die gleichzeitige Anwendung von Tenofovirdisoproxil und Didanosin führt zu einem Anstieg der systemischen Exposition gegenüber Didanosin um 40-60 %.	Die gleichzeitige Anwendung von Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil und Didanosin wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
Didanosin/Emtricitabin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	Die erhöhte systemische Exposition gegenüber Didanosin kann mit Didanosin verbundene Nebenwirkungen erhöhen. Selten wurde über Pankreatitis und Laktatazidose, mitunter tödlich, berichtet. Die gleichzeitige Anwendung von Tenofovirdisoproxil und Didanosin 400 mg täglich war mit einer signifikanten Abnahme der CD4-Zellzahl assoziiert. Diese ist möglicherweise durch eine intrazelluläre Interaktion verursacht, die zu einem Anstieg an phosphoryliertem (d. h. aktivem) Didanosin führte. Wurde eine auf 250 mg verringerte Didanosin-Dosis gleichzeitig mit Tenofovirdisoproxil angewendet, wurde bei verschiedenen untersuchten Kombinationen eine hohe Rate an virologischem Versagen bei der Behandlung der HIV-1- Infektion berichtet.
Lamivudin/ Tenofovirdisoproxil	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 und Tenofovirdisoproxil 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.
ANTIINFEKTIVA		
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 und Tenofoviridisoproxil dürfen nicht gleichzeitig angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).
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 Nebenwirkungen 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 Nebenwirkungen 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.) + Efavirenz/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (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}: ↔	Eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen. Höhere Tenofovir-Konzentrationen könnten Tenofoviridisoproxil-assoziierte Nebenwirkungen, darunter Nierenfunktionsstörungen, verstärken. Die Nierenfunktion sollte engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

	Tenofovir: AUC: ↑ 98 % (↑ 77 bis ↑ 123) C _{max} : ↑ 79 % (↑ 56 bis ↑ 104) C _{min} : ↑ 163 % (↑ 137 bis ↑ 197)	
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} : ↔ Rilpivirin: 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 Nebenwirkungen, darunter Nierenfunktionsstörungen, verstärken. Die Nierenfunktion sollte engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

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 Nebenwirkungen, darunter Nierenfunktionsstörungen, verstärken. 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 Nebenwirkungen, einschließlich Nierenfunktionsstörungen, führen. Die Unbedenklichkeit von Tenofoviridisoproxil 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.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (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 Tenofoviridisoproxil, Sofosbuvir/Velpatasvir und Darunavir/Ritonavir, können verstärkt zu mit Tenofoviridisoproxil assoziierten Nebenwirkungen, einschließlich Nierenfunktionsstörungen, führen. Die Unbedenklichkeit von Tenofoviridisoproxil 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/Tenofoviridisoproxil (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 Tenofoviridisoproxil, Sofosbuvir/Velpatasvir und Lopinavir/Ritonavir, können verstärkt zu mit Tenofoviridisoproxil assoziierten Nebenwirkungen, einschließlich Nierenfunktionsstörungen, führen. Die Unbedenklichkeit von Tenofoviridisoproxil 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.) + Raltegravir (400 mg b.i.d.) + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (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 Tenofovirdisoproxil assoziierte Nebenwirkungen, darunter Nierenfunktionsstörungen, verstärken. Die Nierenfunktion sollte engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (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 Velpatasvir absinken. Die gleichzeitige Anwendung von Sofosbuvir/Velpatasvir und efavirenzhaltigen Therapien wird nicht empfohlen.

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 Nebenwirkungen, darunter Nierenfunktionsstörungen, verstärken. 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 Nierenfunktionsstörungen, 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).
---	--	--

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.
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 = *not applicable* (nicht zutreffend).

¹ Die Daten stammen von einer gleichzeitigen Verabreichung mit Ledipasvir/Sofosbuvir. Eine zeitversetzte Anwendung (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.

4.6 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 und 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 und 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 und 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 und 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.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung zum Sicherheitsprofil

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 Diarrhoe (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 und Tenofoviridisoproxil einmal täglich zur Prä-Expositions-Prophylaxe erhielten, wurden keine neuen Nebenwirkungen von Emtricitabin und Tenofoviridisoproxil festgestellt.

Der Medianwert des Nachbeobachtungszeitraums der Studienteilnehmer lag bei 71 Wochen bzw. 87 Wochen. Die in der iPrEx-Studie in der Emtricitabin und 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 und Tenofovirdisoproxil 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 ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$).

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

Häufigkeit	Emtricitabin	Tenofoviridisoproxil
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:</i>		
Häufig:	Neutropenie	
Gelegentlich:	Anämie ²	
<i>Erkrankungen des Immunsystems:</i>		
Häufig:	Allergische Reaktion	
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:</i>		
Sehr häufig:		Hypophosphatämie ¹
Häufig:	Hyperglykämie, Hypertriglyceridämie	
Gelegentlich:		Hypokaliämie ¹
Selten:		Laktatazidose
<i>Psychiatrische Erkrankungen:</i>		
Häufig:	Schlaflosigkeit, abnorme Träume	
<i>Erkrankungen des Nervensystems:</i>		
Sehr häufig:	Kopfschmerzen	Schwindelgefühl
Häufig:	Schwindelgefühl	Kopfschmerzen
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:</i>		
Sehr häufig:	Diarrhoe, Übelkeit	Diarrhoe, Erbrechen, Übelkeit
Häufig:	Erhöhte Amylase-Werte, einschließlich erhöhter Pankreas-Amylase, erhöhte Serum-Lipase-Werte, Erbrechen, Bauchschmerzen, Verdauungsstörungen	Bauchschmerzen, Völlegefühl, Flatulenz
Gelegentlich:		Pankreatitis
<i>Leber- und Gallenerkrankungen:</i>		
Häufig:	Erhöhte Serum-Aspartat-Aminotransferase (AST) und/oder erhöhte Serum-Alanin-Aminotransferase (ALT), Hyperbilirubinämie	erhöhte Transaminasen
Selten:		Hepatosteatose, Hepatitis
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes:</i>		
Sehr häufig:		Hautausschlag
Häufig:	Vesikulobullöser Hautausschlag, pustulöser Hautausschlag, makulopapulärer Hautausschlag, Hautausschlag, Pruritus, Urtikaria, Verfärbung der Haut (verstärkte Pigmentierung) ²	
Gelegentlich:	Angioödem ³	
Selten:		Angioödem
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen:</i>		
Sehr häufig:	erhöhte Kreatinkinase	
Häufig:		Abnahme der Knochenmineraldichte
Gelegentlich:		Rhabdomyolyse ¹ , Muskelschwäche ¹
Selten:		Osteomalazie (sich äußernd durch Knochenschmerzen und selten beitragend zu Frakturen) ^{1,3} , Myopathie ¹
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege:</i>		
Gelegentlich:		Erhöhter Kreatininwert, Proteinurie, proximale renale Tubulopathie einschließlich Fanconi-Syndrom
Selten:		(Akutes oder chronisches) Nierenversagen, akute tubuläre Nekrose, Nephritis (einschließlich akuter interstieller Nephritis) ³ , nephrogener Diabetes insipidus

Häufigkeit	Emtricitabin	Tenofovirdisoproxil
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:</i>		
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 behandelt wurden (n = 1.563) oder in randomisierten, kontrollierten klinischen Studien und im Rahmen des *Expanded Access Programms* mit Tenofovirdisoproxil behandelt wurden (n = 7.319).

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Nierenfunktionsstörungen: Da Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil Nierenschäden hervorrufen können, wird die Überwachung der Nierenfunktion empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). In der Regel klang eine proximale renale Tubulopathie nach dem Absetzen 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 unter der Behandlung mit Tenofovirdisoproxil allein oder zusammen mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln berichtet. Bei Patienten mit prädisponierenden Faktoren, wie z. B. Patienten mit dekompenzierter Lebererkrankung oder Patienten, die Begleitmedikationen erhalten, die dafür bekannt sind, Laktatazidose hervorzurufen, besteht während der Behandlung mit Tenofovirdisoproxil ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer schweren Laktatazidose, mitunter mit tödlichem Ausgang.

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 Häufigkeit 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 Tenofoviridisoproxil 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 Tenofoviridisoproxil (n = 93) oder Placebo/einem aktiven Vergleichsarzneimittel (n = 91) in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln erhalten haben (siehe Abschnitt 5.1). Die Nebenwirkungen, die bei den mit Tenofoviridisoproxil behandelten pädiatrischen Patienten beobachtet wurden, waren mit denen vergleichbar, die in klinischen Studien zu Tenofoviridisoproxil 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 Tenofoviridisoproxil 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 Tenofoviridisoproxil 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 Tenofoviridisoproxil 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 Tenofoviridisoproxil 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 Tenofoviridisoproxil verbesserte.

Sonstige besondere Populationen

Personen mit Nierenfunktionsstörungen: Da Tenofoviridisoproxil nierentoxisch wirken kann, wird eine engmaschige Überwachung der Nierenfunktion bei allen Erwachsenen mit Nierenfunktionsstörungen empfohlen, die Emtricitabin und Tenofoviridisoproxil anwenden (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.2). Die Anwendung von Emtricitabin und 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 Nukleosidanalogen von Cytidin. Tenofovirdisoproxil wird *in vivo* in Tenofovir umgewandelt, ein Nukleosidmonophosphat-(Nukleotid)-Analogon von Adenosinmonophosphat. Sowohl Emtricitabin als auch Tenofovir wirken spezifisch gegen das Humane Immundefizienzvirus (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 Tenofovirdisoproxil 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, weist eine reduzierte Empfindlichkeit gegenüber Tenofovirdisoproxil 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 von HIV-1 Isolaten aus dem Plasma 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 %) analysierten 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 und 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 Resistenzmutation 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 und 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 Emtricitabin und Tenofoviridisoproxil 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.

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 %CI)	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**	
% Unterschiede (95 %CI)	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 %CI)	32 (9 bis 55)		41 (4 bis 79)	

* Patienten, die mit Emtricitabin, Tenofoviridisoproxil und Efavirenz und von Woche 96 bis Woche 144 mit Emtricitabin und 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

In einer 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 und 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 zusammengefasst.

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

	Placebo (n = 1.248)	Emtricitabin und Tenofoviridisoproxil (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)

	Placebo (n = 1.248)	Emtricitabin und Tenofoviridisoproxil (n = 1.251)
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)

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

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

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

^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 und Tenofoviridisoproxil erhalten hatten, um die Tenofoviridisoproxil-DP-Wirkstoffspiegel im Plasma oder intrazellulär nachzuweisen.

In der klinischen Partners-PrEP-Studie (CO-US-104-0380) wurden Emtricitabin und 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 Ausgangsmerkmale sind in der Tabelle 8 zusammengefasst.

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

	Placebo (n = 1.584)	245 mg Tenofovir- disoproxil (n = 1.584)	Emtricitabin und Tenofoviridisoproxil (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 Paarmerkmale, 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)

Die Inzidenz der HIV-Serokonversion ist in Tabelle 9 dargestellt. Die Rate der HIV-1-Serokonversion bei Männern betrug 0,24/100 Personenjahren der Emtricitabin und Tenofoviridisoproxil-Exposition und bei Frauen 0,95/100 Personenjahren der Emtricitabin und 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).

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

	Placebo	245 mg Tenofovir- disoproxil	Emtricitabin und Tenofoviridisoproxil
Serokonversionen/N^a	52/1.578	17/1.579	13/1.576
Inzidenz pro 100 Personenjahren (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 Risiko-reduktion (95 %-KI)	p-Wert
FTC/Tenofoviridisoproxil-Gruppe ^a	3/12 (25 %)	375/465 (81 %)	90 % (56 %; 98 %)	0,002
Tenofoviridisoproxil-Gruppe ^a	6/17 (35 %)	363/437 (83 %)	86 % (67 %; 95 %)	< 0,001
Adhärenz-Teilstudie	Teilnehmer der Adhärenz-Teilstudie ^b		Relative Risiko-reduktion (95 %-KI)	p-Wert
	Placebo	245 mg Tenofoviridisoproxil + Emtricitabin und Tenofoviridisoproxil		
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 Tenofoviridisoproxil und Emtricitabin und Tenofoviridisoproxil. Nur Fall- oder Kohorte-Proben von Studienteilnehmern, die randomisiert 245 mg Tenofoviridisoproxil oder Emtricitabin und Tenofoviridisoproxil 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.

Kinder und Jugendliche

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

Behandlung einer HIV-1-Infektion bei Kindern und Jugendlichen

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

Die klinische Wirksamkeit und Sicherheit von Emtricitabin oder 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 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 Patienten, 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 (mediane Exposition gegenüber Tenofovirdisoproxil: 331 Wochen).

Prä-Expositions-Prophylaxe bei Kindern und Jugendlichen

Es ist zu erwarten, dass die Sicherheit und Wirksamkeit von Emtricitabin und 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 und Tenofovirdisoproxil für die Prä-Expositions-Prophylaxe bei Jugendlichen sind nicht geklärt (siehe Abschnitt 4.4).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Bioäquivalenz einer Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil-Filmtablette mit einer Emtricitabin-200-mg-Hartkapsel in Kombination mit einer Tenofovirdisoproxil-245-mg-Filmtablette wurde nach

Anwendung der Einzeldosierungen bei nüchternen Probanden untersucht. Nach oraler Anwendung von Emtricitabin und 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 und 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 und 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 hemmten *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 den Fäzes (ca. 14 %) ausgeschieden wird. Dabei lagen 13 % der Emtricitabin-Dosis im Urin in Form von drei Metaboliten vor. Die systemische Clearance von Emtricitabin betrug im Durchschnitt 307 ml/min. Nach oraler Anwendung liegt die Eliminations-Halbwertszeit bei ca. 10 Stunden.

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 betrug 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 Tenofovirdisoproxil) wurde in verschiedenen ethnischen Gruppen nicht speziell untersucht.

Kinder und Jugendliche

Es wurden keine pharmakokinetischen Studien mit Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil 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 Tenofovirdisoproxil oder 6,5 mg/kg Körpergewicht Tenofovirdisoproxil 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 Tenofovirdisoproxil erreicht wurde. Es wurden keine pharmakokinetischen Studien mit Tenofovirdisoproxil 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 Tenofovirdisoproxil) 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 und Tenofovirdisoproxil bei Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung vor. Die pharmakokinetischen Parameter wurden hauptsächlich nach der Gabe von Einzeldosen Emtricitabin 200 mg bzw. Tenofovirdisoproxil 245 mg bei nicht HIV-infizierten Probanden mit unterschiedlich schweren Nierenfunktionsstörungen bestimmt. Der Schweregrad der Nierenfunktionsstörung wurde anhand der Kreatinin-Clearance (Cl_{Cr}) zu Beginn bestimmt (normale Nierenfunktion bei $Cl_{Cr} > 80$ ml/min, leichte Nierenfunktionsstörung bei $Cl_{Cr} = 50-79$ ml/min, mittelgradige Nierenfunktionsstörung bei $Cl_{Cr} = 30-49$ ml/min und schwere Nierenfunktionsstörung bei $Cl_{Cr} = 10-29$ ml/min).

Die mittlere Exposition (% Variationskoeffizient) gegenüber Emtricitabin stieg von 12 $\mu\text{g}\times\text{h}/\text{ml}$ (25 %) bei Probanden mit normaler Nierenfunktion auf 20 $\mu\text{g}\times\text{h}/\text{ml}$ (6 %) bei Probanden mit einer leichten, auf 25 $\mu\text{g}\times\text{h}/\text{ml}$ (23 %) bei Probanden mit einer mittelgradigen Nierenfunktionsstörung und auf 34 $\mu\text{g}\times\text{h}/\text{ml}$ (6 %) bei Probanden mit einer schweren Nierenfunktionsstörung. Die mittlere Exposition (% Variationskoeffizient) gegenüber Tenofovir stieg von 2.185 $\text{ng}\times\text{h}/\text{ml}$ (12 %) bei Probanden mit normaler Nierenfunktion auf 3.064 $\text{ng}\times\text{h}/\text{ml}$ (30 %) bei Probanden mit einer leichten Nierenfunktionsstörung, auf 6.009 $\text{ng}\times\text{h}/\text{ml}$ (42 %) bei Probanden mit einer mittelgradigen Nierenfunktionsstörung und auf 15.985 $\text{ng}\times\text{h}/\text{ml}$ (45 %) bei Probanden mit einer schweren Nierenfunktionsstörung.

Es ist zu erwarten, dass das verlängerte Dosierungsintervall von Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil bei HIV-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 $\mu\text{g}\times\text{h}/\text{ml}$ (19 %) und gegenüber Tenofovir über 48 Stunden auf 42.857 $\text{ng}\times\text{h}/\text{ml}$ (29 %).

Zur Untersuchung der Sicherheit, antiviralen Wirksamkeit und Pharmakokinetik von Tenofovirdisoproxil 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 2-4 fachen Anstieg der Exposition gegenüber Tenofovir und eine Verschlechterung der Nierenfunktion.

Die Pharmakokinetik von Emtricitabin und Tenofovir (angewendet als Tenofovirdisoproxil) 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 und Tenofovirdisoproxil wurden nicht bei Patienten 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 Probanden 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 Probanden 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 verringerter 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 Tenofoviridisoproxil allerdings waren in maternaltoxischen Dosierungen die Lebensfähigkeit und das Gewicht der Jungtiere verringert.

Kombination von Emtricitabin und Tenofoviridisoproxil: 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

Vorverkleisterte Stärke (Mais)

Croscarmellose-Natrium

Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Tablettenfilm:

Poly(vinylalkohol)

Titandioxid

Macrogol (3350)

Talkum

Indigocarmin, Aluminium-Salz

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. Das Behältnis fest verschlossen halten. Trockenmittel nicht entfernen – als kleines bedrucktes Plastikgefäß zwischen den Tabletten vorhanden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Eine weiße Flasche aus Hochdruckpolyethylen (HDPE) mit einer manipulationssicheren Versiegelung über dem Hals der Flasche und mit einem weißen kindersicheren Deckel aus Polypropylen (PP) verschlossen. Jede Flasche enthält 30 Filmtabletten und eingelagert, zwischen den Tabletten in der Flasche, einen HDPE Behälter der Silicagel als Trockenmittel enthält.

Die folgenden Packungsgrößen sind erhältlich:

Umkarton mit 30 (1 × 30) Filmtabletten

Bündelpackungen mit 60 (2 × 30) oder 90 (3 × 30) Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung <und sonstige Hinweise zur Handhabung>

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

betapharm Arzneimittel GmbH
Kobelweg 95
86156 Augsburg
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

97281.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 12.05.2017
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 16.06.2021

10. STAND DER INFORMATION

März 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Behördlich genehmigtes Schulungsmaterial zu diesem Arzneimittel ist durch Abscannen des untenstehenden QR-Codes mit einem Smartphone verfügbar. Die gleichen Informationen finden Sie auch unter der folgenden Internetadresse <https://www.betapharm.de/service/schulungsmaterial>.

{QR-Code}