

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Emtricitabin Tenofoviridisoproxil Zentiva 200 mg/245 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 200 mg Emtricitabin und 245 mg Tenofoviridisoproxil (entsprechend 300 mg Tenofoviridisoproxilfumarat bzw. 136 mg Tenofovir).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Blaue, ovale, bikonvexe Filmtablette ohne Bruchkerbe mit den Abmessungen von ca. 19,35 mm x 9,75 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

Emtricitabin Tenofoviridisoproxil Zentiva wird außerdem zur Behandlung HIV-1-infizierter Jugendlicher im Alter von 12 bis < 18 Jahren angewendet, bei denen der Einsatz von First-Line-Arzneimitteln aufgrund einer Resistenz gegenüber NRTI oder aufgrund von Unverträglichkeiten ausgeschlossen ist (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Emtricitabin Tenofoviridisoproxil Zentiva 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.

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

Falls die Einnahme von Emtricitabin Tenofoviridisoproxil Zentiva um bis zu 12 Stunden gegenüber der gewohnten Einnahmezeit versäumt wird, sollte die Einnahme so bald wie möglich nachgeholt und das gewohnte Einnahmeschema fortgesetzt werden. Falls die Einnahme von Emtricitabin

Tenofoviridisoproxil Zentiva um mehr als 12 Stunden versäumt wird und es fast Zeit für die nächste Dosis ist, sollte die versäumte Dosis nicht nachgeholt, sondern einfach das gewohnte Einnahmeschema fortgesetzt werden.

Falls es innerhalb von 1 Stunde nach der Einnahme von Emtricitabin Tenofoviridisoproxil Zentiva zu Erbrechen kommt, sollte eine weitere Tablette eingenommen werden. Falls es später als 1 Stunde nach der Einnahme von Emtricitabin Tenofoviridisoproxil Zentiva zu Erbrechen kommt, sollte keine weitere 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 Patienten mit Nierenfunktionsstörungen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Erwachsene mit Nierenfunktionsstörung:

Bei Personen mit einer Kreatinin-Clearance (CrCl) < 80 ml/min sollte Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil Zentiva 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
Leichte Nierenfunktionsstörung (CrCl 50–80 ml/min)	Begrenzte Daten aus klinischen Studien unterstützen die einmal tägliche Dosierung von Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat (siehe Abschnitt 4.4).
Mittelgradige Nierenfunktionsstörung (CrCl 30–49 ml/min)	Es wird empfohlen, Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat alle 48 Stunden anzuwenden. Dies basiert auf der Modellierung von pharmakokinetischen Daten zu Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat nach Einmalgabe bei nicht HIV-infizierten Probanden mit unterschiedlich ausgeprägten Nierenfunktionsstörungen (siehe Abschnitt 4.4).
Schwere Nierenfunktionsstörung (CrCl < 30 ml/min) und hämodialysepflichtige Patienten	Die Einnahme von Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat wird nicht empfohlen, weil die erforderliche Dosisreduktion mit der Kombinationstablette nicht erreicht werden kann.

Kinder und Jugendliche mit Nierenfunktionsstörung:

Die Anwendung von Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat wird bei HIV-1-infizierten Kindern und Jugendlichen 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/Tenofoviridisoproxilfumarat bei Kindern im Alter von unter 12 Jahren ist nicht erwiesen (siehe Abschnitt 5.2).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen. Emtricitabin Tenofoviridisoproxil Zentiva sollte möglichst zu einer Mahlzeit eingenommen werden.

Emtricitabin-Tenofoviridisoproxil-Zentiva-Tabletten können 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.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

HIV-Übertragung

Obwohl es sich gezeigt hat, dass die erfolgreiche Virussuppression durch eine antiretrovirale Therapie das Risiko einer sexuellen Übertragung erheblich reduziert, kann ein Restrisiko nicht ausgeschlossen werden. Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung der Übertragung sollten gemäß nationalen Leitlinien getroffen werden.

Patienten mit HIV-1-Mutationen

Emtricitabin Tenofoviridisoproxil Zentiva sollte möglichst nicht bei antiretroviral vorbehandelten Patienten mit HIV-1-Infektion und nachgewiesener K65R-Mutation angewendet werden (siehe Abschnitt 5.1).

Patienten mit Hepatitis-B- oder -C-Virusinfektion

HIV-1-infizierte Patienten mit chronischer Hepatitis B oder C, die eine antiretrovirale Therapie erhalten, weisen ein erhöhtes Risiko für das Auftreten schwerwiegender, möglicherweise letal verlaufender hepatischer Nebenwirkungen auf.

Ärzte sollten die aktuellen HIV-Behandlungsleitlinien für das Management von HIV-1-Infektionen bei Patienten, die gleichzeitig mit Hepatitis-B-Virus (HBV) oder Hepatitis-C-Virus (HCV) infiziert sind, beachten.

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.

Tenofovir (-disoproxilfumarat) 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 Tenofoviridisoproxil bei Patienten mit einer chronischen HBV-Infektion sind nicht speziell erwiesen worden.

Das Absetzen der Therapie mit Emtricitabin Tenofoviridisoproxil Zentiva bei Patienten mit einer HBV-Infektion kann mit schweren akuten Exazerbationen der Hepatitis einhergehen. Patienten mit HBV-Infektion, die Emtricitabin Tenofoviridisoproxil Zentiva absetzen, sollten auch noch nach Beendigung der Behandlung 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/Tenofovirdisoproxilfumarat 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. Auf Grund der minimalen Metabolisierung durch die Leber und des renalen Eliminationsweges von Emtricitabin ist es unwahrscheinlich, dass bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen eine Anpassung der Dosierung von Emtricitabin Tenofovirdisoproxil Zentiva 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 Niere

Emtricitabin und Tenofovir werden hauptsächlich über die Nieren durch eine Kombination aus glomerulärer Filtration und aktiver tubulärer Sekretion ausgeschieden. Nierenversagen, Nierenfunktionsstörungen, erhöhtes Kreatinin, Hypophosphatämie und proximale Tubulopathie (einschließlich Fanconi-Syndrom) wurden im Zusammenhang mit der Anwendung von Tenofovirdisoproxilfumarat berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Überwachung der Nierenfunktion

Es wird empfohlen, bei allen Personen vor Beginn der Therapie einer HIV-1-Infektion mit Emtricitabin Tenofovirdisoproxil Zentiva 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 allen Patienten mit einem Serumphosphatspiegel $< 1,5$ mg/dl (0,48 mmol/l) oder mit einer auf < 50 ml/min erniedrigten Kreatinin-Clearance, die Emtricitabin Tenofovirdisoproxil Zentiva 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/Tenofovirdisoproxilfumarat 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/Tenofoviridisoproxilfumarat erwogen werden.

Das renale Sicherheitsprofil von Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat wurde nur in sehr begrenztem Umfang bei HIV-1-infizierten Patienten mit Nierenfunktionsstörungen untersucht (Kreatinin-Clearance < 80 ml/min). Es wird empfohlen, das Dosierungsintervall bei 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, welche alle 24 Stunden Tenofoviridisoproxilfumarat 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-Risiko-Bewertung durchzuführen und die Nierenfunktion engmaschig zu überwachen, wenn Emtricitabin Tenofoviridisoproxil Zentiva bei Patienten mit Kreatinin-Clearance-Werten < 60 ml/min angewendet wird. Außerdem sollte bei Patienten, die Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat in verlängerten Dosierungsintervallen erhalten, das klinische Ansprechen auf die Behandlung engmaschig überwacht werden. Die Einnahme von Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat 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).

Wirkung auf die Knochen

Knochenanomalien (selten beitragend zu Frakturen) können mit einer proximalen renalen Tubulopathie assoziiert sein (siehe Abschnitt 4.8). Bei Verdacht auf Knochenanomalien sollte eine entsprechende medizinische Beratung eingeholt werden.

In einer kontrollierten klinischen Studie über 144 Wochen, die Tenofoviridisoproxilfumarat mit Stavudin in Kombination mit Lamivudin und Efavirenz bei nicht antiretroviral vorbehandelten Patienten verglich, wurde in beiden Behandlungsgruppen ein leichtes Absinken der Knochenmineraldichte (BMD) in der Hüfte und Wirbelsäule beobachtet. Das Absinken der BMD in der Wirbelsäule und die Veränderungen der Knochen-Biomarker gegenüber dem Ausgangswert waren nach 144 Wochen in der mit Tenofoviridisoproxilfumarat behandelten Patientengruppe signifikant größer. Das Absinken der BMD in der Hüfte war in dieser Gruppe bis zu Woche 96 signifikant größer. Es bestanden allerdings kein erhöhtes Frakturrisiko oder Anzeichen auf klinisch relevante Knochenanomalien über 144 Wochen.

In anderen (prospektiven und Querschnitts-)Studien wurde das größte Absinken der BMD bei Patienten beobachtet, die Tenofoviridisoproxilfumarat im Rahmen eines Behandlungsschemas erhielten, das einen geboosterten Proteasehemmer beinhaltet. Bei Patienten mit Osteoporose und hohem Frakturrisiko sollten therapeutische Alternativen in Betracht gezogen werden.

Auswirkungen auf die Nieren und Knochen bei Kindern und Jugendlichen

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

Auswirkungen auf die Nieren:

In der klinischen Studie GS-US-104-0352 wurde bei HIV-1-infizierten Kindern 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 HIV-1-infizierten Erwachsenen sollte die Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance und Serumphosphat-Konzentration) vor Beginn der Therapie bestimmt und während der Behandlung überwacht werden (siehe oben).

Kontrolle der Nierenfunktion

Bei allen mit Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat behandelten Kindern und Jugendlichen 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 Behandlung zu entscheiden. Für den Fall, dass die Nierenfunktion kontinuierlich abnimmt, ohne dass ein anderer erkennbarer Grund vorliegt, sollte ebenfalls eine Unterbrechung der Therapie mit Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat 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/Tenofoviridisoproxilfumarat bei Kindern und Jugendlichen mit einer Nierenfunktionsstörung wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2). Eine Behandlung mit Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat sollte bei Kindern und Jugendlichen mit einer Nierenfunktionsstörung nicht begonnen werden und bei Kindern und Jugendlichen, die während der Behandlung mit Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat eine Nierenfunktionsstörung entwickeln, abgebrochen werden.

Auswirkungen auf die Knochen

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

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

Gewicht und metabolische Parameter

Während einer antiretroviralen Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und Blutglukosewerte auftreten. Diese Veränderungen können teilweise mit dem verbesserten Gesundheitszustand und dem Lebensstil zusammenhängen. In einigen Fällen ist ein Einfluss der Behandlung auf die Blutlipidwerte erwiesen, während es für die Gewichtszunahme keinen klaren Nachweis eines Zusammenhangs mit einer bestimmten Behandlung gibt. Für die Überwachung der Blutlipid- und Blutglukosewerte wird auf die anerkannten HIV-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 (Hyperlaktatämie, 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) 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

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

Osteonekrose

Obwohl eine multifaktorielle Ätiologie angenommen wird (darunter Anwendung von Kortikosteroiden, Alkoholkonsum, schwere Immunsuppression, höherer Body-Mass-Index), wurden Fälle von Osteonekrose insbesondere bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung und/oder Langzeitanwendung einer ART berichtet. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, bei Auftreten von 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/Tenofoviridisoproxilfumarat vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5). Ist die gleichzeitige Einnahme von Emtricitabin Tenofoviridisoproxil Zentiva und nephrotoxischen Wirkstoffen unvermeidbar, sollte die Nierenfunktion wöchentlich kontrolliert werden.

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

Bei HIV-1-infizierten Patienten, die Tenofoviridisoproxilfumarat in Kombination mit einem mit Ritonavir oder Cobicistat geboosterten Proteasehemmer erhielten, wurde ein höheres Risiko für eine Nierenfunktionsstörung berichtet. Bei diesen Patienten ist eine engmaschige Überwachung der Nierenfunktion erforderlich (siehe Abschnitt 4.5). Bei HIV-1-infizierten Patienten mit Risikofaktoren für eine Nierenfunktionsstörung sollte die gleichzeitige Anwendung von Tenofoviridisoproxilfumarat mit einem geboosterten Proteasehemmer sorgfältig geprüft werden.

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

Anwendung mit Ledipasvir und Sofosbuvir bzw. Sofosbuvir und Velpatasvir

Bei der gleichzeitigen Anwendung von Tenofoviridisoproxilfumarat mit Ledipasvir/Sofosbuvir bzw. Sofosbuvir/Velpatasvir erhöhten sich nachweislich die Plasmakonzentrationen von Tenofovir, vor allem bei einer gleichzeitigen HIV-Therapie, die Tenofoviridisoproxilfumarat und einen pharmakokinetischen Wirkungsverstärker (Ritonavir oder Cobicistat) enthielt. In Verbindung mit Ledipasvir/Sofosbuvir bzw. Sofosbuvir/Velpatasvir und einem pharmakokinetischen Wirkungsverstärker wurde die Unbedenklichkeit von Tenofoviridisoproxilfumarat 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 bzw. Sofosbuvir/Velpatasvir zusammen mit Tenofoviridisoproxilfumarat und einem geboosterten HIV-Proteaseinhibitor erhalten, müssen in Hinblick auf mit Tenofoviridisoproxilfumarat-assoziierte unerwünschte Ereignisse überwacht werden.

Gleichzeitige Anwendung von Tenofoviridisoproxilfumarat und Didanosin:

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

Dreifach-Nukleosid-Therapie

Im Rahmen einer Kombinationstherapie aus Tenofoviridisoproxilfumarat plus Lamivudin und Abacavir oder plus Lamivudin und Didanosin einmal täglich bei HIV-1-infizierten Patienten kam es zu einer hohen Rate 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/Tenofoviridisoproxilfumarat mit einem dritten Nukleosidanalogen angewendet werden.

Ältere Patienten

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Da Emtricitabin Tenofoviridisoproxil Zentiva Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat enthält, können alle Wechselwirkungen, die für die einzelnen Wirkstoffe ermittelt wurden, auch unter Emtricitabin Tenofoviridisoproxil Zentiva 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 Tenofoviridisoproxilfumarat gleichzeitig eingenommen werden oder ob jedes der Präparate allein angewendet wird.

In-vitro-Studien und klinische pharmakokinetische Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen zeigen, dass das Risiko CYP450-vermittelter Wechselwirkungen zwischen Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat und anderen Arzneimitteln gering ist.

Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen

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

Emtricitabin Tenofoviridisoproxil Zentiva darf nicht gleichzeitig mit Adefovirdipivoxil angewendet werden.

Didanosin:

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

Arzneimittel, die über die Niere ausgeschieden werden

Da Emtricitabin und Tenofovir hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden werden, kann die gleichzeitige Anwendung von Emtricitabin Tenofoviridisoproxil Zentiva 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 Aminoglykosiden, Amphotericin B, Foscarnet, Ganciclovir, Pentamidin, Vancomycin, Cidofovir oder Interleukin-2, sollte die Anwendung von Emtricitabin Tenofoviridisoproxil Zentiva vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

Weitere Wechselwirkungen

Wechselwirkungen zwischen den Wirkstoffen von Emtricitabin Tenofoviridisoproxil Zentiva mit 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 Tenofoviridisoproxil Zentiva 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 Tenofoviridisoproxil Zentiva (Emtricitabin 200 mg, Tenofoviridisoproxilfumarat 300 mg)
ANTIINFECTIVA		
Antiretrovirale Arzneimittel		
Proteasehemmer		
Atazanavir/Ritonavir/ Tenofoviridisoproxilfumarat (300 mg q.d./100 mg q.d./300 mg q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25 % (↓ 42 bis ↓ 3) C _{max} : ↓ 28 % (↓ 50 bis ↑ 5) C _{min} : ↓ 26 % (↓ 46 bis ↑ 10) Tenofovir: AUC: ↑ 37 % C _{max} : ↑ 34 % C _{min} : ↑ 29 %	Eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen. Höhere Tenofovir-Konzentrationen könnten Tenofovir-assoziierte unerwünschte Ereignisse, darunter Nierenfunktionsstörungen, verstärken. Die Nierenfunktion sollte engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).
Atazanavir/Ritonavir/Emtricitabin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
Darunavir/Ritonavir/ Tenofoviridisoproxilfumarat (300 mg q.d./100 mg q.d./ 300 mg q.d.)	Darunavir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 22 % C _{min} : ↑ 37 %	Eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen. Höhere Tenofovir-Konzentrationen könnten Tenofovir-assoziierte unerwünschte Ereignisse, darunter Nierenfunktionsstörungen, verstärken. Die Nierenfunktion sollte engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).
Darunavir/Ritonavir/Emtricitabin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
Lopinavir/Ritonavir/Tenofoviridisoproxilfumarat (400 mg b.i.d./100 mg b.i.d./300 mg q.d.)	Lopinavir/Ritonavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 32 % (↑ 25 bis ↑ 38) C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51 % (↑ 37 bis ↑ 66)	Eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen. Höhere Tenofovir-Konzentrationen könnten Tenofovir-assoziierte unerwünschte Ereignisse, darunter Nierenfunktionsstörungen, verstärken. Die Nierenfunktion sollte engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).
Lopinavir/Ritonavir/Emtricitabin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	

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 Tenofoviridisoproxil Zentiva (Emtricitabin 200 mg, Tenofoviridisoproxilfumarat 300 mg)
NRTIs		
Didanosin/ Tenofoviridisoproxilfumarat	Die gleichzeitige Anwendung von Tenofoviridisoproxilfumarat und Didanosin führt zu einem Anstieg der systemischen Exposition gegenüber Didanosin um 40–60 %, wodurch das Risiko für Didanosin-bedingte Nebenwirkungen erhöht sein kann. Selten wurde über Pankreatitis und Laktatazidose, mitunter tödlich, berichtet. Die gleichzeitige Anwendung von Tenofoviridisoproxilfumarat und Didanosin 400 mg täglich war mit einer signifikanten Abnahme der CD4-Zellzahl assoziiert: Diese ist möglicherweise durch eine intrazelluläre Interaktion verursacht, die zu einem Anstieg an phosphoryliertem (d. h. aktivem) Didanosin führte. Wurde eine auf 250 mg verringerte Dosis von Didanosin gleichzeitig mit Tenofoviridisoproxilfumarat angewendet, wurde bei verschiedenen untersuchten Kombinationen eine hohe Rate an virologischem Versagen bei der Behandlung der HIV-Infektion berichtet.	Die gleichzeitige Anwendung von Emtricitabin Tenofoviridisoproxil Zentiva und Didanosin wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
Didanosin/Emtricitabin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
Lamivudin/Tenofoviridisoproxilfumarat	Lamivudin: AUC: ↓ 3 % (↓ 8% bis ↑ 15) C _{max} : ↓ 24 % (↓ 44 bis ↓ 12) C _{min} : nicht untersucht Tenofovir: AUC: ↓ 4 % (↓ 15 bis ↑ 8) C _{max} : ↑ 102 % (↓ 96 bis ↑ 108) C _{min} : nicht untersucht	Lamivudin und Emtricitabin Tenofoviridisoproxil Zentiva dürfen nicht gleichzeitig angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

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 Tenofoviridisoproxil Zentiva (Emtricitabin 200 mg, Tenofoviridisoproxilfumarat 300 mg)
Efavirenz/Tenofoviridisoproxilfumarat	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.
ANTIINFECTIVA		
Virostatika gegen das Hepatitis-B-Virus (HBV)		
Adefovirdipivoxil/ Tenofoviridisoproxilfumarat	Adefovirdipivoxil: AUC: ↓ 11 % (↓ 14 bis ↓ 7) C _{max} : ↓ 7 % (↓ 13 bis ↓ 0) C _{min} : nicht untersucht Tenofovir: AUC: ↓ 2 % (↓ 5 bis ↑ 0) C _{max} : ↓ 1 % (↓ 7 bis ↑ 6) C _{min} : nicht untersucht	Adefovirdipivoxil und Emtricitabin Tenofoviridisoproxil Zentiva dürfen nicht gleichzeitig angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

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 Tenofoviridisoproxil Zentiva (Emtricitabin 200 mg, Tenofoviridisoproxilfumarat 300 mg)
Virostatika gegen das Hepatitis-C-Virus (HCV)		
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxilfumarat (200 mg/300 mg q.d.) ¹	<p>Ledipasvir: AUC: ↑ 96 % (↑ 74 bis ↑ 121) C_{max}: ↑ 68 % (↑ 54 bis ↑ 84) C_{min}: ↑ 118 % (↑ 91 bis ↑ 150)</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42 % (↑ 34 bis ↑ 49)</p> <p>Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 63 % (↑ 45 bis ↑ 84)</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 45 % (↑ 27 bis ↑ 64)</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 47 % (↑ 37 bis ↑ 58) C_{min}: ↑ 47 % (↑ 38 bis ↑ 57)</p>	<p>Erhöhte Plasmakonzentrationen von Tenofovir, bedingt durch eine gleichzeitige Verabreichung von Tenofoviridisoproxilfumarat, Ledipasvir/Sofosbuvir und Atazanavir/Ritonavir, können verstärkt zu mit Tenofoviridisoproxilfumarat-assoziierten unerwünschten Ereignissen führen, einschließlich Nierenfunktionsstörungen. Die Unbedenklichkeit von Tenofoviridisoproxilfumarat bei Verabreichung mit Ledipasvir/Sofosbuvir und einem pharmakokinetischen Wirkungsverstärker (z. B. Ritonavir oder Cobicistat) wurde nicht bestätigt.</p> <p>Wenn keine Alternativen zur Verfügung stehen, sollte diese Kombination mit Vorsicht und unter engmaschiger Überwachung der Nierenfunktion angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).</p>

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 Tenofoviridisoproxil Zentiva (Emtricitabin 200 mg, Tenofoviridisoproxilfumarat 300 mg)
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat (200 mg/300 mg q.d.) ¹	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 27 % (↓ 35 bis ↓ 18) C_{max}: ↓ 37 % (↓ 48 bis ↓ 25)</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 48 % (↑ 34 bis ↑ 63)</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 50 % (↑ 42 bis ↑ 59) C_{max}: ↑ 64 % (↑ 54 bis ↑ 74) C_{min}: ↑ 59 % (↑ 49 bis ↑ 70)</p>	<p>Erhöhte Plasmakonzentrationen von Tenofovir, bedingt durch eine gleichzeitige Verabreichung von Tenofoviridisoproxilfumarat, Ledipasvir/Sofosbuvir und Darunavir/Ritonavir, können verstärkt zu mit Tenofoviridisoproxilfumarat-assoziierten unerwünschten Ereignissen führen, einschließlich Nierenfunktionsstörungen. Die Unbedenklichkeit von Tenofoviridisoproxilfumarat bei Verabreichung mit Ledipasvir/Sofosbuvir und einem pharmakokinetischen Wirkungsverstärker (z. B. Ritonavir oder Cobicistat) wurde nicht bestätigt.</p> <p>Wenn keine Alternativen zur Verfügung stehen, sollte diese Kombination mit Vorsicht und unter engmaschiger Überwachung der Nierenfunktion angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).</p>

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 Tenofoviridisoproxil Zentiva (Emtricitabin 200 mg, Tenofoviridisoproxilfumarat 300 mg)
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat (600 mg/200 mg/300 mg q.d.) ¹	<p>Ledipasvir: AUC: ↓ 34 % (↓ 41 bis ↓ 25) C_{max}: ↓ 34 % (↓ 41 bis ↑ 25) C_{min}: ↓ 34 % (↓ 43 bis ↑ 24)</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 98 % (↑ 77 bis ↑ 123) C_{max}: ↑ 79 % (↑ 56 bis ↑ 104) C_{min}: ↑ 163 % (↑ 137 bis ↑ 197)</p>	Eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen. Höhere Tenofovir-Konzentrationen könnten Tenofovir-assozierte unerwünschte Ereignisse, darunter Nierenfunktionsstörungen, verstärken. Die Nierenfunktion sollte engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

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 Tenofoviridisoproxil Zentiva (Emtricitabin 200 mg, Tenofoviridisoproxilfumarat 300 mg)
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxilfumarat (200 mg/25 mg/300 mg q.d.) ¹	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rilpivirin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40 % (↑ 31 bis ↑ 50) C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91 % (↑ 74 bis ↑ 110)</p>	Eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen. Höhere Tenofovir-Konzentrationen könnten Tenofovir-assoziierte unerwünschte Ereignisse, darunter Nierenfunktionsstörungen, verstärken. Die Nierenfunktion sollte engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

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 Tenofoviridisoproxil Zentiva (Emtricitabin 200 mg, Tenofoviridisoproxilfumarat 300 mg)
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Dolutegravir (50 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat (200 mg/300 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007² AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Dolutegravir AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 65 % (↑ 59 bis ↑ 71) C_{max}: ↑ 61 % (↑ 51 bis ↑ 72) C_{min}: ↑ 115 % (↑ 105 bis ↑ 126)</p>	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich. Höhere Tenofovir-Konzentrationen könnten mit Tenofoviridisoproxilfumarat assoziierte unerwünschte Ereignisse, darunter Nierenfunktionsstörungen, verstärken. Die Nierenfunktion sollte engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

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 Tenofoviridisoproxil Zentiva (Emtricitabin 200 mg, Tenofoviridisoproxilfumarat 300 mg)
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat (200 mg/300 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007² AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42 % (↑ 37 bis ↑ 49)</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↑ 142 % (↑ 123 bis ↑ 164) C_{max}: ↑ 55 % (↑ 41 bis ↑ 71) C_{min}: ↑ 301 % (↑ 257 bis ↑ 350)</p> <p>Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 39 % (↑ 20 bis ↑ 61)</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 29 % (↑ 15 bis ↑ 44)</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 55 % (↑ 43 bis ↑ 68) C_{min}: ↑ 39 % (↑ 31 bis ↑ 48)</p>	<p>Erhöhte Plasmakonzentrationen von Tenofovir, bedingt durch eine gleichzeitige Anwendung von Tenofoviridisoproxilfumarat, Sofosbuvir/Velpatasvir und Atazanavir/Ritonavir können verstärkt zu mit Tenofoviridisoproxilfumarat assoziierten unerwünschten Ereignissen, einschließlich Nierenfunktionsstörungen, führen.</p> <p>Die Unbedenklichkeit von Tenofoviridisoproxilfumarat bei Anwendung mit Sofosbuvir/Velpatasvir und einem pharmakokinetischen Wirkungsverstärker (z. B. Ritonavir oder Cobicistat) wurde nicht bestätigt.</p> <p>Diese Kombination sollte mit Vorsicht und unter engmaschiger Überwachung der Nierenfunktion angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).</p>

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 Tenofoviridisoproxil Zentiva (Emtricitabin 200 mg, Tenofoviridisoproxilfumarat 300 mg)
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat (200 mg/300 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 28 % (↓ 34 bis ↓ 20) C_{max}: ↓ 38 % (↓ 46 bis ↓ 29)</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 24 % (↓ 35 bis ↓ 11) C_{min}: ↔</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 39 % (↑ 33 bis ↑ 44) C_{max}: ↑ 55 % (↑ 45 bis ↑ 66) C_{min}: ↑ 52 % (↑ 45 bis ↑ 59)</p>	<p>Erhöhte Plasmakonzentrationen von Tenofovir, bedingt durch eine gleichzeitige Anwendung von Tenofoviridisoproxilfumarat, Sofosbuvir/Velpatasvir und Darunavir/Ritonavir können verstärkt zu mit Tenofoviridisoproxilfumarat assoziierten unerwünschten Ereignissen, einschließlich Nierenfunktionsstörungen, führen.</p> <p>Die Unbedenklichkeit von Tenofoviridisoproxilfumarat bei Anwendung mit Sofosbuvir/Velpatasvir und einem pharmakokinetischen Wirkungsverstärker (z. B. Ritonavir oder Cobicistat) wurde nicht bestätigt.</p> <p>Diese Kombination sollte mit Vorsicht und unter engmaschiger Überwachung der Nierenfunktion angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).</p>

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 Tenofoviridisoproxil Zentiva (Emtricitabin 200 mg, Tenofoviridisoproxilfumarat 300 mg)
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Lopinavir/Ritonavir (800 mg/200 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat (200 mg/300 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 29 % (↓ 36 bis ↓ 22) C_{max}: ↓ 41 % (↓ 51 bis ↓ 29)</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30 % (↓ 41 bis ↓ 17) C_{min}: ↑ 63 % (↑ 43 bis ↑ 85)</p> <p>Lopinavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 42 % (↑ 27 bis ↑ 57) C_{min}: ↔</p>	<p>Erhöhte Plasmakonzentrationen von Tenofovir, bedingt durch eine gleichzeitige Anwendung von Tenofoviridisoproxilfumarat, Sofosbuvir/Velpatasvir und Lopinavir/Ritonavir können verstärkt zu mit Tenofoviridisoproxilfumarat assoziierten unerwünschten Ereignissen, einschließlich Nierenfunktionsstörungen, führen.</p> <p>Die Unbedenklichkeit von Tenofoviridisoproxilfumarat bei Anwendung mit Sofosbuvir/Velpatasvir und einem pharmakokinetischen Wirkungsverstärker (z. B. Ritonavir oder Cobicistat) wurde nicht bestätigt.</p> <p>Diese Kombination sollte mit Vorsicht und unter engmaschiger Überwachung der Nierenfunktion angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).</p>

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 Tenofoviridisoproxil Zentiva (Emtricitabin 200 mg, Tenofoviridisoproxilfumarat 300 mg)
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Raltegravir (400 mg b.i.d) + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat (200 mg/300 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Raltegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 21 % (↓ 58 bis ↑ 48)</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40 % (↑ 34 bis ↑ 45) C_{max}: ↑ 46 % (↑ 39 bis ↑ 54) C_{min}: ↑ 70 % (↑ 61 bis ↑ 79)</p>	Eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen. Höhere Tenofovir-Konzentrationen könnten mit Tenofoviridisoproxilfumarat assoziierte unerwünschte Ereignisse, darunter Nierenfunktionsstörungen, verstärken. Die Nierenfunktion sollte engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

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 Tenofoviridisoproxil Zentiva (Emtricitabin 200 mg, Tenofoviridisoproxilfumarat 300 mg)
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat (600 mg/200 mg/300mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38 % (↑ 14 bis ↑ 67)</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↓ 53 % (↓ 61 bis ↓ 43) C_{max}: ↓ 47 % (↓ 57 bis ↓ 36) C_{min}: ↓ 57 % (↓ 64 bis ↓ 48)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 81 % (↑ 68 bis ↑ 94) C_{max}: ↑ 77 % (↑ 53 bis ↑ 104) C_{min}: ↑ 121 % (↑ 100 bis ↑ 143)</p>	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.

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 Tenofoviridisoproxil Zentiva (Emtricitabin 200 mg, Tenofoviridisoproxilfumarat 300 mg)
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxilfumarat (200 mg/25 mg/300 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rilpivirin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40 % (↑ 34 bis ↑ 46) C_{max}: ↑ 44 % (↑ 33 bis ↑ 55) C_{min}: ↑ 84 % (↑ 76 bis ↑ 92)</p>	Eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen. Höhere Tenofovir-Konzentrationen könnten mit Tenofoviridisoproxilfumarat assoziierte unerwünschte Ereignisse, darunter Nierenfunktionsstörungen, verstärken. Die Nierenfunktion sollte engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

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 Tenofoviridisoproxil Zentiva (Emtricitabin 200 mg, Tenofoviridisoproxilfumarat 300 mg)
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat (600 mg/200 mg/300 mg q.d.) ¹	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/ Tenofoviridisoproxilfumarat	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/ Tenofoviridisoproxilfumarat	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/Tenofoviridisoproxilfumarat	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.

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 Tenofoviridisoproxil Zentiva (Emtricitabin 200 mg, Tenofoviridisoproxilfumarat 300 mg)
IMMUNSUPPRESSIVA		
Tacrolimus/Tenofoviridisoproxilfumarat/ 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/Tenofoviridisoproxilfumarat	Methadon: AUC: ↑ 5 % (↓ 2 bis ↑ 13) C _{max} : ↑ 5 % (↓ 3 bis ↑ 14) C _{min} : nicht untersucht	Eine Dosisanpassung von Methadon ist nicht erforderlich.

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

²Wichtigster zirkulierender Metabolit von Sofosbuvir.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Stillzeit

Es wurde gezeigt, dass Emtricitabin und Tenofovir in die Muttermilch übergehen. Es gibt nur ungenügende Informationen darüber, ob Emtricitabin und Tenofovir Auswirkungen auf Neugeborene/Kinder haben. Daher sollte Emtricitabin Tenofoviridisoproxil Zentiva während der Stillzeit nicht angewendet werden.

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

Fertilität

Daten am Menschen zum Einfluss auf die Fertilität von Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat sind nicht verfügbar. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf schädliche Wirkungen von Emtricitabin oder Tenofoviridisoproxilfumarat in Bezug auf die Fertilität.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Personen, die Emtricitabin Tenofoviridisoproxil Zentiva einnehmen, sollten allerdings darüber informiert werden, dass sowohl in Zusammenhang mit der Anwendung von Emtricitabin als auch mit der Anwendung von Tenofoviridisoproxilfumarat über Schwindelgefühle berichtet wurde.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung zum Sicherheitsprofil

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 Tenofoviridisoproxilfumarat als möglich oder wahrscheinlich erachtet wurde, waren Übelkeit (12 %) und Diarrhö (7 %). Das Sicherheitsprofil von Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat in dieser Studie stimmte mit früheren Erfahrungen mit den beiden Wirkstoffen überein, wenn diese jeweils mit anderen antiretroviralen Wirkstoffen angewendet wurden.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen aus klinischen Studien und aus Erfahrungen nach der Zulassung, die zumindest möglicherweise mit der Behandlung mit den Wirkstoffen Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat 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 Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat in Zusammenhang stehen

Systemorganklasse Häufigkeit	Emtricitabin	Tenofoviridisoproxilfumarat
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:		
<i>Häufig:</i>	Neutropenie	
<i>Gelegentlich:</i>	Anämie ²	
Erkrankungen des Immunsystems:		
<i>Häufig:</i>	Allergische Reaktion	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:		
<i>Sehr häufig:</i>		Hypophosphatämie ¹
<i>Häufig:</i>	Hyperglykämie, Hypertriglyceridämie	
<i>Gelegentlich:</i>		Hypokaliämie ¹
<i>Selten:</i>		Laktatazidose

Systemorganklasse Häufigkeit	Emtricitabin	Tenofoviridisoproxilfumarat
Psychiatrische Erkrankungen:		
<i>Häufig:</i>	Schlaflosigkeit, abnorme Träume	
Erkrankungen des Nervensystems:		
<i>Sehr häufig:</i>	Kopfschmerzen	Schwindelgefühl
<i>Häufig:</i>	Schwindelgefühl	Kopfschmerzen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:		
<i>Sehr häufig:</i>	Diarrhö, Übelkeit	Diarrhö, Erbrechen, Übelkeit
<i>Häufig:</i>	Erhöhte Amylase-Werte, einschließlich erhöhter Pankreas-Amylase, erhöhte Serum-Lipase-Werte, Erbrechen, Bauchschmerzen, Verdauungsstörungen	Bauchschmerzen, Völlegefühl, Flatulenz
<i>Gelegentlich:</i>		Pankreatitis
Leber- und Gallenerkrankungen:		
<i>Häufig:</i>	Erhöhte Serum-Aspartat-Aminotransferase (AST) und/oder erhöhte Serum-Alanin-Aminotransferase (ALT), Hyperbilirubinämie	Erhöhte Transaminasen
<i>Selten:</i>		Hepatosteatose, Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:		
<i>Sehr häufig:</i>		Hautausschlag
<i>Häufig:</i>	Vesikulobullöser Hautausschlag, pustulöser Hautausschlag, makulopapulöser Hautausschlag, Hautausschlag, Pruritus, Urtikaria, Verfärbung der Haut (verstärkte Pigmentierung) ²	
<i>Gelegentlich:</i>	Angioödem ³	
<i>Selten:</i>		Angioödem
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:		
<i>Sehr häufig:</i>	Erhöhte Kreatinkinase	
<i>Gelegentlich:</i>		Rhabdomyolyse ¹ , Muskelschwäche ¹
<i>Selten:</i>		Osteomalazie (sich äußernd durch Knochenschmerzen und selten beitragend zu Frakturen) ^{1,3} , Myopathie ¹

Systemorganklasse Häufigkeit	Emtricitabin	Tenofoviridisoproxilfumarat
Erkrankungen der Nieren und Harnwege:		
<i>Gelegentlich:</i>		Erhöhter Kreatininwert, Proteinurie, proximale renale Tubulopathie einschließlich Fanconi-Syndrom
<i>Selten:</i>		(Akutes oder chronisches) Nierenversagen, akute tubuläre Nekrose, Nephritis (einschließlich akuter interstitieller Nephritis) ³ , nephrogener Diabetes insipidus
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:		
<i>Sehr häufig:</i>		Asthenie
<i>Häufig:</i>	Schmerzen, Asthenie	

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

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

³Diese 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 Tenofoviridisoproxilfumarat, noch in dem sogenannten Expanded Access Programm für Tenofoviridisoproxilfumarat wurde diese Nebenwirkung beobachtet. Die Häufigkeitskategorie ist eine Schätzung anhand von statistischen Berechnungen, die auf der Gesamtzahl der Patienten basieren, die in randomisierten, kontrollierten klinischen Studien mit Emtricitabin behandelt wurden (n = 1.563) oder in randomisierten, kontrollierten klinischen Studien und im Rahmen des Expanded Access Programms mit Tenofoviridisoproxilfumarat behandelt wurden (n = 7.319).

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Nierenfunktionsstörungen

Da die Kombination Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat Nierenschäden hervorrufen kann, wird die Überwachung der Nierenfunktion empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). In der Regel klang eine proximale renale Tubulopathie nach dem Absetzen von Tenofoviridisoproxilfumarat ab oder verbesserte sich. Allerdings verbesserte sich bei einigen HIV-1-infizierten Patienten trotz des Absetzens von Tenofoviridisoproxilfumarat die verringerte Kreatinin-Clearance nicht wieder vollständig. Bei Patienten mit einem Risiko für eine Nierenfunktionsstörung (beispielsweise Patienten mit schon bestehenden Risikofaktoren für eine Nierenfunktionsstörung, fortgeschrittener HIV-Erkrankung oder Patienten, die gleichzeitig nephrotoxische Arzneimittel erhalten) besteht ein erhöhtes Risiko, dass es bei ihnen trotz des Absetzens von Tenofoviridisoproxilfumarat zu einer unvollständigen Erholung der Nierenfunktion kommt (siehe Abschnitt 4.4).

Wechselwirkungen mit Didanosin

Die gleichzeitige Anwendung von Tenofoviridisoproxilfumarat und Didanosin wird nicht empfohlen, da dies zu einem Anstieg der systemischen Exposition gegenüber Didanosin um 40–60 % führt, wodurch das Risiko für Didanosin-bedingte Nebenwirkungen erhöht sein kann (siehe Abschnitt 4.5). Selten wurde über Pankreatitis und Laktatazidose, mitunter tödlich, berichtet.

Metabolische Parameter

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

Immun-Reaktivierungs-Syndrom

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

Osteonekrose

Fälle von Osteonekrose wurden insbesondere bei Patienten mit allgemein bekannten Risikofaktoren, fortgeschrittener HIV-Erkrankung oder Langzeitanwendung einer ART berichtet. Die Häufigkeit des Auftretens ist 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) HIV-infizierte Kinder und Jugendliche 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 Kindern und Jugendlichen beobachtet: Anämie trat häufig (9,5 %) und Verfärbung der Haut sehr häufig (31,8 %) auf.

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

Bei Kindern und Jugendlichen 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 Tenofoviridisoproxilfumarat 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 Tenofoviridisoproxilfumarat wechselten, niedriger als die der Patienten, die ihre Stavudin- oder Zidovudin-haltige Therapie beibehielten (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

In der Studie GS-US-104-0352 brachen 4 von 89 Kindern und Jugendlichen (medianes Alter 7 Jahre, Altersspanne 2 bis 15 Jahre), die mit Tenofoviridisoproxilfumarat behandelt wurden (mediane Exposition gegenüber Tenofoviridisoproxilfumarat: 313 Wochen), die Studie aufgrund von Nebenwirkungen, die mit einer proximalen renalen Tubulopathie zu vereinbaren waren, ab. Sieben Patienten hatten eine geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (GFR) zwischen 70 und 90 ml/min/1,73 m². Darunter waren zwei Patienten mit einer klinisch bedeutsamen Abnahme der geschätzten GFR während der Behandlung, die sich nach dem Absetzen von Tenofoviridisoproxilfumarat verbesserte.

Sonstige besondere Populationen

Personen mit Nierenfunktionsstörungen

Da Tenofoviridisoproxilfumarat nierentoxisch wirken kann, wird eine engmaschige Überwachung der Nierenfunktion bei allen mit Emtricitabin Tenofoviridisoproxil Zentiva behandelten Erwachsenen mit Nierenfunktionsstörungen empfohlen (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.2).

Die Anwendung von Emtricitabin Tenofoviridisoproxil Zentiva wird bei Kindern und Jugendlichen mit Nierenfunktionsstörung nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Patienten mit HIV/HBV- oder HCV-Koinfektion

Das Nebenwirkungsprofil von Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat 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 über das aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

4.9 Überdosierung

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

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

Bei Emtricitabin handelt es sich um ein Nukleosidanalogon von Cytidin. Tenofoviridisoproxilfumarat 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 Tenofoviridisoproxilfumarat 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 Tenofoviridisoproxilfumarat auf.

In vivo

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

- Die M184V/I-Mutation wurde bei 2 von 19 (10,5 %) analysierten Virusisolaten von Patienten aus der mit Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat/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/Tenofoviridisoproxilfumarat-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/Tenofoviridisoproxilfumarat/Efavirenz-Gruppe und bei Viren von 21 von 29 (72 %) Patienten der Vergleichsgruppe.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In einer nicht verblindeten, randomisierten klinischen Studie (GS-01-934) erhielten antiretroviral nicht vorbehandelte HIV-1-infizierte Erwachsene entweder einmal täglich eine Therapie mit Emtricitabin, Tenofoviridisoproxilfumarat und Efavirenz (n = 255) oder zweimal täglich eine Fixkombination aus Lamivudin und Zidovudin plus einmal täglich Efavirenz (n = 254). Die Patienten des Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat-Behandlungsarms erhielten von Woche 96 bis Woche 144 Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat 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, Tenofoviridisoproxilfumarat 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, Tenofoviridisoproxilfumarat 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/ Tenofoviridisoproxilfumarat/ Efavirenz	Lamivudin/ Zidovudin/ Efavirenz	Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxilfumarat/ 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**	
%- Unterschied (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, Tenofoviridisoproxilfumarat und Efavirenz und von Woche 96 bis Woche 144 mit Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat 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* (Zeit bis zum Verlust des virologischen Ansprechens)
a: Van-Elteren-Test

In einer randomisierten klinischen Studie (M02-418) wurden 190 antiretroviral nicht vorbehandelte, erwachsene Patienten einmal täglich mit Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat 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 Tenofoviridisoproxilfumarat in Kombination mit einer anderen antiretroviralen Kombinationstherapie zur Kontrolle der HIV-Infektion auch zu einer Senkung des HBV-DNA-Titers führt (Senkung um 3 log₁₀ bzw. Senkung um 4 bis 5 log₁₀) (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Es wurden keine klinischen Studien zu Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat bei Kindern und Jugendlichen durchgeführt.

Die klinische Wirksamkeit und Sicherheit von Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat wurde in Studien belegt, die mit Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat 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 \leq 400 Kopien/ml und 77 % erreichten \leq 50 Kopien/ml).

Studien zu Tenofoviridisoproxilfumarat

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

Bei Patienten, die eine Behandlung mit Tenofoviridisoproxilfumarat oder Placebo erhielten, betrug zu Studienbeginn der mittlere BMD Z-Score der Lendenwirbelsäule -1,004 bzw. -0,809 und der mittlere Ganzkörper-BMD Z-Score -0,866 bzw. -0,584. Die durchschnittliche Änderung in Woche 48 (Ende der doppelblinden Phase) betrug für den BMD Z-Score der Lendenwirbelsäule in der Tenofoviridisoproxilfumarat-Gruppe -0,215 bzw. -0,165 in der Placebo-Gruppe und für den Ganzkörper-BMD Z-Score -0,254 bzw. -0,179. Verglichen mit der Placebo-Gruppe war die mittlere Zunahme der BMD in der Tenofoviridisoproxilfumarat-Gruppe geringer. In Woche 48 hatten sechs Jugendliche in der Tenofoviridisoproxilfumarat-Gruppe und ein Jugendlicher in der Placebo-Gruppe eine signifikante Abnahme der BMD der Lendenwirbelsäule (definiert als eine Abnahme > 4 %). Bei 28 Patienten, die eine 96-wöchige Behandlung mit Tenofoviridisoproxilfumarat 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 Tenofoviridisoproxilfumarat (n = 48) oder einer Beibehaltung der ursprünglichen Therapie (n = 49) über 48 Wochen zugeteilt. In Woche 48 wiesen 83 % der Patienten in der Tenofoviridisoproxilfumarat-Gruppe und 92 % der Patienten in der Stavudin- oder Zidovudin-Gruppe HIV-1-RNA-Konzentrationen von < 400 Kopien/ml auf. Der Unterschied im Anteil der Patienten, die in Woche 48 eine Konzentration von < 400 Kopien/ml aufwiesen, war hauptsächlich durch den höheren Anteil an Therapieabbrüchen in der Tenofoviridisoproxilfumarat-Gruppe bedingt. Nach Ausschluss fehlender Daten wiesen 91 % der Patienten in der Tenofoviridisoproxilfumarat-Gruppe und 94 % der Patienten in der Stavudin- oder Zidovudin-Gruppe in Woche 48 HIV-1-RNA-Konzentrationen von < 400 Kopien/ml auf.

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

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

Die Sicherheit und Wirksamkeit der Kombination Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat zur Behandlung der HIV-1-Infektion bei Kindern im Alter von unter 12 Jahren ist nicht erwiesen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Bioäquivalenz einer Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat-Filmtablette mit einer Emtricitabin-200-mg-Hartkapsel in Kombination mit einer Tenofoviridisoproxilfumarat-245-mg-Filmtablette wurde nach Einmalanwendung bei nüchternen Probanden untersucht. Nach oraler Anwendung von Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat an Probanden werden Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat schnell resorbiert, und Tenofoviridisoproxilfumarat 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/Tenofoviridisoproxilfumarat 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/Tenofoviridisoproxilfumarat 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 Tenofoviridisoproxilfumarat 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 Tenofoviridisoproxilfumarat 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 der Fäzes (ca. 14 %) ausgeschieden wird. Dabei lagen 13 % der Emtricitabin-Dosis im Urin in Form von drei Metaboliten vor. Die systemische Clearance von Emtricitabin betrug im Durchschnitt 307 ml/min. Nach oraler Anwendung liegt die Eliminationshalbwertszeit 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 Eliminationshalbwertszeit von Tenofovir bei etwa 12–18 Stunden.

Ältere Patienten

Es wurden keine pharmakokinetischen Studien zur Anwendung von Emtricitabin oder Tenofovir 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 wurde in verschiedenen ethnischen Gruppen nicht speziell untersucht.

Kinder und Jugendliche

Es wurden keine pharmakokinetischen Studien mit Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat bei Kindern und Jugendlichen (im Alter von unter 18 Jahren) durchgeführt. Die Pharmakokinetik von Tenofovir im Steady-state wurde bei 8 HIV-1-infizierten jugendlichen Patienten (im Alter von 12 bis < 18 Jahren) mit einem Körpergewicht ≥ 35 kg und bei 23 HIV-1-infizierten Kindern im Alter von 2 bis < 12 Jahren untersucht. Diese Patienten erhielten orale Tagesdosen von 245 mg Tenofoviridisoproxil (als Fumarat) oder 6,5 mg/kg Körpergewicht Tenofoviridisoproxil (als Fumarat) bis zu einer maximalen Dosis von 245 mg. Die hierdurch erreichte Tenofovir-Exposition war ähnlich der Exposition, die bei Erwachsenen mit einmal täglich 245 mg Tenofoviridisoproxil (als Fumarat) erreicht wurde. Es wurden keine pharmakokinetischen Studien mit Tenofoviridisoproxil (als Fumarat) 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.

Nierenfunktionsstörung

Es liegen nur begrenzte pharmakokinetische Daten zur gleichzeitigen Anwendung von Emtricitabin und Tenofovir als separate Arzneimittel oder als Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat bei Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung vor. Die pharmakokinetischen Parameter wurden hauptsächlich nach der Gabe von Einzeldosen Emtricitabin 200 mg bzw. Tenofoviridisoproxil 245 mg bei nicht HIV-infizierten Probanden mit unterschiedlich schweren Nierenfunktionsstörungen bestimmt. Der Schweregrad der Nierenfunktionsstörung wurde anhand der Kreatinin-Clearance (Cl_{Cr}) zu Beginn bestimmt (normale Nierenfunktion bei $Cr_{Cl} > 80$ ml/min, leichte Nierenfunktionsstörung bei $Cr_{Cl} = 50-79$ ml/min, mittelgradige Nierenfunktionsstörung bei $Cr_{Cl} = 30-49$ ml/min und schwere Nierenfunktionsstörung bei $Cr_{Cl} = 10-29$ ml/min).

Die mittlere Exposition (%-Variationskoeffizient) gegenüber Emtricitabin stieg von $12 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ (25 %) bei Probanden mit normaler Nierenfunktion auf $20 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ (6 %) bei Probanden mit einer leichten, auf $25 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ (23 %) bei Probanden mit einer mittelgradigen Nierenfunktionsstörung und auf $34 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ (6 %) bei Probanden mit einer schweren Nierenfunktionsstörung.

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

Es ist zu erwarten, dass das verlängerte Dosierungsintervall von Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat bei HIV-1-infizierten Patienten mit einer mittelgradigen Nierenfunktionsstörung zu höheren maximalen Plasmakonzentrationen und niedrigeren C_{\min} -Werten führt als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Bei hämodialysepflichtigen Probanden mit einer terminalen Niereninsuffizienz (ESRD [end stage renal disease]) kam es zwischen zwei Dialysebehandlungen zu einem ausgeprägten Anstieg der Exposition gegenüber Emtricitabin über 72 Stunden auf $53 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ (19 %) und gegenüber Tenofovir über 48 Stunden auf $42.857 \text{ ng} \cdot \text{h/ml}$ (29 %).

Zur Untersuchung der Sicherheit, antiviralen Wirksamkeit und Pharmakokinetik von Tenofoviridisoproxilfumarat 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 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/Tenofoviridisoproxilfumarat wurden nicht bei Probanden mit einer Leberfunktionsstörung geprüft.

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

Tenofoviridisoproxil 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 Probanden 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 $223 (34,8 \%) \text{ ng/ml}$, die $AUC_{0-\infty}$ betrug $2.050 (50,8 \%) \text{ ng} \cdot \text{h/ml}$. Bei Probanden mit einer mittelgradigen Leberfunktionsstörung lag C_{\max} bei $289 (46,0 \%) \text{ ng/ml}$ und die AUC bei $2.310 (43,5 \%) \text{ ng} \cdot \text{h/ml}$. Bei Probanden mit einer schweren Leberfunktionsstörung lag C_{\max} bei $305 (24,8 \%) \text{ ng/ml}$, die AUC lag bei $2.740 (44,0 \%) \text{ ng} \cdot \text{h/ml}$.

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.

Tenofoviridisoproxilfumarat

Präklinische Studien zur Sicherheitspharmakologie von Tenofoviridisoproxilfumarat 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 einer peri- und postnatalen Studie mit Tenofoviridisoproxilfumarat allerdings waren in maternaltoxischen Dosierungen die Lebensfähigkeit und das Gewicht der Jungtiere verringert.

Kombination von Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat

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

Mikrokristalline Cellulose
Croscarmellose-Natrium
Hochdisperses Siliciumdioxid
Talkum
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

Filmüberzug

Opadry II Blue:
Poly(vinylalkohol)
Titandioxid
Macrogol 3350
Talkum
Indigocarmin-Aluminiumsalz

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Nach Anbruch 30 Tage haltbar.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Zur Haltbarkeit nach Anbruch siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Flasche aus Niederdruckpolyethylen (HDPE) mit kindergesichertem Verschluss aus Polypropylen und Induktionsversiegelung (mit Aluminiumfolie) und einem Kieselgel-Trockenmittel (in einem separaten HDPE-Behältnis) in einem Umkarton.

Packungsgrößen:

1x30 Filmtabletten

3x30 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

Zum Öffnen der Flasche wird der kindergesicherte Verschluss nach unten gedrückt und gegen den Uhrzeigersinn gedreht.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Zentiva Pharma GmbH

65927 Frankfurt am Main

Telefon: (01 80) 2 02 00 10*

Telefax: (01 80) 2 02 00 11*

Mitvertrieb

Winthrop Arzneimittel GmbH

65927 Frankfurt am Main

8. ZULASSUNGSNUMMER

96996.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 06. Juli 2017

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2017

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.