

Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil-ratiopharm[®]

200 mg/245 mg Filmtabletten

ratiopharm

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil-ratiopharm[®] 200 mg/245 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 200 mg Emtricitabin und 245 mg Tenofoviridisoproxil (entsprechend 291,22 mg Tenofoviridisoproxilphosphat oder 136 mg Tenofovir).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Grüne bis hellgrüne, ovale Filmtabletten mit den ungefähren Abmessungen 18 mm x 10 mm. Auf der einen Seite der Tablette ist „E T“ aufgeprägt und die andere Seite ist glatt.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung einer HIV-1-Infektion:

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

Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil-ratiopharm[®] 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 4.2, 4.4 und 5.1).

Prä-Expositions-Prophylaxe (PrEP):

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Anwendung von *Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil-ratiopharm[®]* sollte nur durch einen Arzt eingeleitet werden, der in der Behandlung der HIV-Infektion erfahren ist.

Dosierung

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

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

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

Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil-ratiopharm[®]

200 mg/245 mg Filmtabletten

ratiopharm

Falls die Einnahme von *Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil-ratiopharm*[®] um bis zu 12 Stunden gegenüber der gewohnten Einnahmezeit versäumt wird, sollte die Einnahme von *Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil-ratiopharm*[®] so bald wie möglich nachgeholt und das gewohnte Einnahmeschema fortgesetzt werden. Falls die Einnahme von *Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil-ratiopharm*[®] 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-ratiopharm*[®] zu Erbrechen kommt, sollte eine weitere Tablette eingenommen werden. Falls es später als 1 Stunde nach der Einnahme von *Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil-ratiopharm*[®] zu Erbrechen kommt, sollte keine zweite Dosis eingenommen werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten: Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

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

Erwachsene mit Nierenfunktionsstörung:

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

Tabelle 1: Dosierungsempfehlungen bei Erwachsenen mit Nierenfunktionsstörung

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

Kinder und Jugendliche mit Nierenfunktionsstörung:

Die Anwendung von *Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil-ratiopharm*[®] 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 und Tenofoviridisoproxil bei Kindern im Alter von unter 12 Jahren ist nicht erwiesen (siehe Abschnitt 5.2).

Art der Anwendung

Orale Anwendung. *Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil-ratiopharm*[®] sollte möglichst zu einer Mahlzeit eingenommen werden.

Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil-ratiopharm[®]

200 mg/245 mg Filmtabletten

ratiopharm

Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil-ratiopharm[®] kann in ca. 100 ml Wasser, Orangensaft oder Traubensaft aufgelöst und dann unverzüglich eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

Anwendung von *Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil-ratiopharm[®]* zur Prä-Expositions-Prophylaxe bei Personen mit unbekanntem oder positivem HIV-1-Status.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Patienten mit HIV-1-Mutationen

Die Kombination aus Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil sollte bei antiretroviral vorbehandelten Patienten mit HIV-1-Infektion und nachgewiesener K65R-Mutation vermieden werden (siehe Abschnitt 5.1).

Gesamtstrategie zur Prävention einer HIV-1-Infektion

Die Kombination aus Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil ist bei der Prävention einer HIV-1-Infektion nicht immer wirksam. Der Zeitraum bis zum Eintreten des Schutzes nach Beginn der Anwendung der Kombination aus Emtricitabin und Tenofovir ist unbekannt.

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

Risiko einer Resistenz bei unerkannter HIV-1-Infektion:

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

Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil-ratiopharm[®] allein stellt kein vollständiges HIV-1-Behandlungsschema dar. Bei Personen mit unentdeckter HIV-1-Infektion, die nur die Kombination aus Emtricitabin und Tenofovir einnahmen, ist es zu HIV-1-Resistenzmutationen gekommen.

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

Bedeutung der Adhärenz:

Personen ohne HIV-1-Infektion sollten dahingehend beraten werden, dass das empfohlene *Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil-ratiopharm[®]*-Dosierungsschema strikt einzuhalten ist. Die Wirksamkeit der Kombination aus Emtricitabin und Tenofovir für die Reduktion des Risikos einer Ansteckung mit HIV-1 ist stark von der Adhärenz abhängig, wie anhand der messbaren Wirkstoffkonzentrationen im Blut gezeigt.

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 schwerer, möglicherweise letal verlaufender hepatischer Nebenwirkungen auf. Ärzte sollten die aktuellen HIV-Behandlungsleitlinien für das Management von HIV-1-Infektionen bei Patienten, die gleichzeitig mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV) oder Hepatitis-C-Virus (HCV) infiziert sind, beachten.

Die Sicherheit und Wirksamkeit der Kombination aus Emtricitabin und Tenofovir zur PrEP bei Patienten mit HBV- oder HCV-Infektion ist nicht erwiesen.

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

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

Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil-ratiopharm[®]

200 mg/245 mg Filmtabletten

ratiopharm

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

Lebererkrankung

Die Sicherheit und Wirksamkeit der Kombination aus Emtricitabin und Tenofoviridisoproxil wurde bei Patienten mit vorbestehenden signifikanten Leberfunktionsstörungen nicht bestimmt. Die Pharmakokinetik von Tenofovir wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen untersucht. Es ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Pharmakokinetik von Emtricitabin wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen nicht untersucht. Aufgrund der minimalen Metabolisierung durch die Leber und des renalen Eliminationsweges von Emtricitabin ist es unwahrscheinlich, dass bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen eine Anpassung der Dosierung der Kombination aus Emtricitabin und Tenofoviridisoproxil 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 Niere und Knochen bei Erwachsenen

Auswirkungen auf die Nieren

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

Überwachung der Nierenfunktion

Es wird empfohlen, vor Beginn der Therapie einer HIV-1-Infektion oder einer Prä-Expositions-Prophylaxe mit *Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil-ratiopharm*[®] bei allen Personen die Kreatinin-Clearance zu berechnen.

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

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

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

Kontrolle der Nierenfunktion bei HIV-1-infizierten Patienten:

Bei allen Patienten mit einem Serumphosphatspiegel < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) oder mit einer auf < 50 ml/min erniedrigten Kreatinin-Clearance, die die Kombination aus Emtricitabin und Tenofoviridisoproxil erhalten, sollte die Nierenfunktion innerhalb einer Woche erneut kontrolliert werden. Dabei sollte auch eine Bestimmung des Blutzuckers, der Kaliumkonzentration im Blut sowie der Glucosekonzentration 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 der Kombination aus Emtricitabin und Tenofoviridisoproxil erwogen werden. Für den Fall, dass die Verschlechterung der Nierenfunktion fortschreitet, ohne dass ein anderer erkennbarer Grund vorliegt, sollte ebenfalls eine Unterbrechung der Therapie mit der Kombination aus Emtricitabin und Tenofoviridisoproxil erwogen werden.

Das renale Sicherheitsprofil der Kombination aus Emtricitabin und Tenofoviridisoproxil wurde nur in sehr begrenztem Umfang bei HIV-1-infizierten Patienten mit Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance < 80 ml/min) untersucht. Es wird empfohlen, das Dosierungsintervall bei HIV-1-infizierten Patienten mit einer Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 49 ml/min anzupassen (siehe Abschnitt 4.2). Begrenzte Daten aus klinischen Studien legen nahe, dass die verlängerten Dosierungsintervalle möglicherweise nicht optimal sind und zu einer erhöhten Toxizität und ungenügender Wirksamkeit führen könnten. Darüber hinaus zeigte sich in einer kleinen klinischen Studie bei einer Untergruppe von Patienten mit Kreatinin-Clearance-Werten zwischen 50 und 60 ml/min, die alle 24 Stunden Tenofoviridisoproxil 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 die Kombination aus Emtricitabin und Tenofoviridisoproxil bei Patienten mit Kreatinin-Clearance-Werten < 60 ml/min angewendet wird. Außerdem sollte bei Patienten, die die Kombination aus Emtricitabin und Tenofoviridisoproxil in verlängerten Dosierungsintervallen erhalten, das klinische Ansprechen auf die Behandlung engmaschig überwacht werden. Die Einnahme der Kombination aus Emtricitabin und Tenofoviridisoproxil wird bei Patienten mit einer schweren Nierenfunktions-

Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil-ratiopharm[®]

200 mg/245 mg Filmtabletten

ratiopharm

störung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) und bei dialysepflichtigen Patienten nicht empfohlen, weil die erforderliche Dosisreduktion mit der Kombinationstablette nicht erreicht werden kann (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Kontrolle der Nierenfunktion bei der PrEP:

Die Kombination aus Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil wurde bei Personen ohne HIV-1-Infektion mit einer Kreatinin-Clearance < 60 ml/min nicht untersucht und wird daher in dieser Population nicht empfohlen. Bei allen Personen mit einem Serumphosphat Spiegel < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) oder mit einer auf < 60 ml/min erniedrigten Kreatinin-Clearance, die die Kombination aus Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil zur Prä-Expositions-Prophylaxe erhalten, sollte die Nierenfunktion innerhalb einer Woche erneut kontrolliert werden. Dabei sollte auch eine Bestimmung des Blutzuckers, der Kaliumkonzentration im Blut sowie der Glucosekonzentration im Urin erfolgen (siehe „Proximale Tubulopathie“ in Abschnitt 4.8). Bei Personen, bei denen die Kreatinin-Clearance auf < 60 ml/min oder der Serumphosphat Spiegel auf < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l) gesunken ist, sollte eine Unterbrechung der Therapie mit der Kombination aus Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil erwogen werden. Für den Fall, dass die Verschlechterung der Nierenfunktion fortschreitet, ohne dass ein anderer erkennbarer Grund vorliegt, sollte ebenfalls eine Unterbrechung der Therapie mit der Kombination aus Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil erwogen werden.

Wirkung auf die Knochen

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

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

Behandlung der HIV-1-Infektion

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

In anderen (prospektiven und Querschnitts-)Studien wurde das größte Absinken der BMD bei Patienten beobachtet, die Tenofovirdisoproxil im Rahmen eines Behandlungsschemas erhielten, das einen geboosterten Proteasehemmer beinhaltet. Angesichts der mit Tenofovirdisoproxil assoziierten Knochenanomalien und der begrenzten Langzeitdaten über die Auswirkungen von Tenofovirdisoproxil auf die Knochengesundheit und das Frakturrisiko, sollten bei Patienten mit Osteoporose oder mit Knochenfrakturen in der Anamnese therapeutische Alternativen in Betracht gezogen werden.

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

Die Kombination aus Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil zur PrEP:

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

Auswirkungen auf die Nieren und Knochen bei Kindern und Jugendlichen

Langzeiteffekte von Tenofovirdisoproxil auf die Nieren und Knochen während der Behandlung der HIV-1-Infektion bei Kindern und Jugendlichen sind bislang unzureichend geklärt und es liegen keine Daten zu den Langzeiteffekten für die Kombination aus Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil auf die Nieren und Knochen vor, wenn es für die Prä-Expositions-Prophylaxe bei Jugendlichen ohne Infektion angewendet wird (siehe Abschnitt 5.1).

Darüber hinaus ist die Nierentoxizität nach Absetzen von Tenofovirdisoproxil für die Behandlung von HIV-1 oder nach Absetzen der Kombination aus Kombination aus Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil für die Prä-Expositions-Prophylaxe nicht mit völliger Sicherheit reversibel.

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.

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

Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil-ratiopharm[®]

200 mg/245 mg Filmtabletten



Auswirkungen auf die Nieren

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

Überwachung der Nierenfunktion

Wie bei 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 der Kombination aus Emtricitabin und Tenofoviridisoproxil behandelten pädiatrischen Patienten mit einem bestätigten Serumphosphatspiegel von < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l) sollte die Nierenfunktion innerhalb einer Woche erneut kontrolliert werden. Dabei sollte auch eine Bestimmung des Blutzuckers, der Kaliumkonzentration im Blut sowie der Glukosekonzentration im Urin erfolgen (siehe Abschnitt 4.8 *Proximale Tubulopathie*). Bei vermuteten oder nachgewiesenen Nierenanomalien sollte der Rat eines Nephrologen eingeholt werden, um über eine Unterbrechung der 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 der Kombination aus Emtricitabin und Tenofoviridisoproxil erwogen werden.

Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln und Risiko der Nierentoxizität

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

Nierenfunktionsstörung

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

Auswirkungen auf die Knochen

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

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

Gewicht und metabolische Parameter

Während einer antiretroviralen Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und der Blutglucosewerte auftreten. Diese Veränderungen können teilweise mit dem verbesserten Gesundheitszustand und dem Lebensstil zusammenhängen. In einigen Fällen ist ein Einfluss der Behandlung auf die Blutlipidwerte erwiesen, während es für die Gewichtszunahme keinen klaren Nachweis eines Zusammenhangs mit einer bestimmten Behandlung gibt. Für die Überwachung der Blutlipid- und der Blutglucosewerte 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 schwerwiegenden klinischen Verläufen oder zur Verschlechterung von Symptomen führt. Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn der ART beobachtet. Entsprechende Beispiele sind CMV-Retinitis, disseminierte und/oder lokalisierte mykobakterielle Infektionen und *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie. Jedes Entzündungssymptom ist zu bewerten; falls notwendig, ist eine Behandlung einzuleiten. Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow und Autoimmunhepatitis) vor, die im Rahmen einer Immun-Reaktivierung auftraten; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten.

Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil-ratiopharm[®]

200 mg/245 mg Filmtabletten

ratiopharm

Opportunistische Infektionen

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

Osteonekrose

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

Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln

Bei gleichzeitiger oder vor kurzem erfolgter Behandlung mit einem nephrotoxischen Arzneimittel sollte die Einnahme der Kombination aus Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5). Ist die gleichzeitige Einnahme der Kombination aus Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil 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 Tenofovirdisoproxil Fälle von akutem Nierenversagen nach Beginn der Anwendung von hochdosierten oder mehreren nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) berichtet. Falls die Kombination aus Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil gleichzeitig mit einem NSAR angewendet wird, sollte die Nierenfunktion angemessen kontrolliert werden.

Bei HIV-1-infizierten Patienten, die Tenofovirdisoproxil 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 Tenofovirdisoproxil mit einem geboosterten Proteasehemmer sorgfältig geprüft werden.

Die Kombination aus Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil darf nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln angewendet werden, die Emtricitabin, Tenofovirdisoproxil, Tenofoviralafenamid oder andere Cytidin-Analoga, wie z. B. Lamivudin, enthalten (siehe Abschnitt 4.5). Die Kombination aus Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil darf nicht gleichzeitig mit Adefovirdipivoxil angewendet werden.

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

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

In Verbindung mit Ledipasvir/Sofosbuvir, Sofosbuvir/Velpatasvir bzw. Sofosbuvir, Velpatasvir und Voxilaprevir und einem pharmakokinetischen Wirkungsverstärker wurde die Sicherheit von Tenofovirdisoproxil nicht bestätigt. Die möglichen Risiken und Vorteile einer gleichzeitigen Anwendung müssen abgewogen werden, vor allem bei Patienten mit erhöhtem Risiko für Nierenfunktionsstörungen. Patienten, die Ledipasvir/Sofosbuvir, Sofosbuvir/Velpatasvir bzw. Sofosbuvir, Velpatasvir und Voxilaprevir zusammen mit Tenofovirdisoproxil und einem geboosterten HIV-Proteaseinhibitor erhalten, müssen im Hinblick auf mit Tenofovirdisoproxil assoziierte unerwünschte Ereignisse überwacht werden.

Gleichzeitige Anwendung von Tenofovirdisoproxil und Didanosin:

Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Dreifach-Nukleosid-Therapie

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

Ältere Personen

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

Sonstige Bestandteile

Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil-ratiopharm[®] enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil-ratiopharm[®]

200 mg/245 mg Filmtabletten

ratiopharm

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

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

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

In-vitro-Studien und klinische pharmakokinetische Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen haben gezeigt, dass das Risiko CYP450-vermittelter Wechselwirkungen zwischen Emtricitabin und Tenofoviridisoproxil und anderen Arzneimitteln gering ist.

Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen

Als Fixkombination dürfen Emtricitabin und Tenofoviridisoproxil nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln angewendet werden, die Emtricitabin, Tenofoviridisoproxil, Tenofoviralfenamid oder Cytidin-Analoga, wie z. B. Lamivudin, enthalten (siehe Abschnitt 4.4). Die Kombination aus Emtricitabin und Tenofoviridisoproxil darf nicht gleichzeitig mit Adefovirdipivoxil angewendet werden.

Didanosin: Die gleichzeitige Anwendung der Kombination aus Emtricitabin und Tenofoviridisoproxil und Didanosin wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 und Tabelle 2).

Arzneimittel, die über die Nieren ausgeschieden werden: Da Emtricitabin und Tenofovir hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden werden, kann die gleichzeitige Anwendung der Kombination aus Emtricitabin und Tenofoviridisoproxil und Arzneimitteln, die die Nierenfunktion beeinträchtigen oder um die aktive tubuläre Sekretion konkurrieren (z. B. Cidofovir), die Serumkonzentrationen von Emtricitabin, Tenofovir und/oder den gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln erhöhen.

Bei gleichzeitiger oder vor kurzem erfolgter Anwendung eines nephrotoxischen Arzneimittels, wie z. B. unter anderem Aminoglykosiden, Amphotericin B, Foscarnet, Ganciclovir, Pentamidin, Vancomycin, Cidofovir oder Interleukin-2, sollte die Anwendung der Kombination aus Emtricitabin und Tenofoviridisoproxil vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

Andere Wechselwirkungen

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

Tabelle 2: Wechselwirkungen zwischen der Fixkombination aus Emtricitabin und Tenofovir 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 der Kombination aus Emtricitabin und Tenofoviridisoproxil (Emtricitabin 200 mg, Tenofoviridisoproxil 245 mg)
ANTIINFEKTIVA		
Antiretrovirale Arzneimittel		
Proteasehemmer		
Atazanavir/Ritonavir/ Tenofoviridisoproxil (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25 % (↓ 42 bis ↓ 3) C _{max} : ↓ 28 % (↓ 50 bis ↑ 5) C _{min} : ↓ 26 % (↓ 46 bis ↑ 10) Tenofovir: AUC: ↑ 37 % C _{max} : ↑ 34 % C _{min} : ↑ 29 %	Eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen. Höhere Tenofovir-Konzentrationen könnten Tenofovir-assoziierte unerwünschte Ereignisse, darunter Nierenfunktionsstörungen, verstärken. Die Nierenfunktion sollte engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil-ratiopharm[®]

200 mg/245 mg Filmtabletten

ratiopharm

Atazanavir/Ritonavir/Emtricitabin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
Darunavir/Ritonavir/ Tenofoviridisoproxil (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Darunavir: AUC: ↔ C_{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 22 % C_{min} : ↑ 37 %	Eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen. Höhere Tenofovir-Konzentrationen könnten Tenofovir-assoziierte unerwünschte Ereignisse, darunter Nierenfunktionsstörungen, verstärken. Die Nierenfunktion sollte engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).
Darunavir/Ritonavir/Emtricitabin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
Lopinavir/Ritonavir/ Tenofoviridisoproxil (400 mg b.i.d./100 mg b.i.d./245 mg q.d.)	Lopinavir/Ritonavir: AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 32 % (↑ 25 bis ↑ 38) C_{max} : ↔ C_{min} : ↑ 51 % (↑ 37 bis ↑ 66)	Eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen. Höhere Tenofovir-Konzentrationen könnten Tenofovir-assoziierte unerwünschte Ereignisse, darunter Nierenfunktionsstörungen, verstärken. Die Nierenfunktion sollte engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).
Lopinavir/Ritonavir/Emtricitabin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
NRTIs		
Didanosin/Tenofoviridisoproxil	Die gleichzeitige Anwendung von Tenofoviridisoproxil und Didanosin führt zu einem Anstieg der systemischen Exposition gegenüber Didanosin um 40-60 %.	Die gleichzeitige Anwendung der Kombination aus Emtricitabin und Tenofoviridisoproxil und Didanosin wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Eine erhöhte systemische Exposition gegenüber Didanosin kann das Risiko für Didanosin-bedingte Nebenwirkungen erhöhen. Selten wurde über Pankreatitis und Laktatazidose, die mitunter tödlich verlaufen, berichtet. Die gleichzeitige Anwendung von Tenofoviridisoproxil und Didanosin mit einer Dosis von 400 mg täglich war mit einer signifikanten Abnahme der CD4 Zellzahl assoziiert: Diese ist möglicherweise durch eine intrazelluläre Interaktion verursacht, die zu einem Anstieg an phosphoryliertem (d. h. aktivem) Didanosin führte. Wurde eine auf 250 mg verringerte Dosis von Didanosin gleichzeitig mit Tenofoviridisoproxil zur Behandlung der HIV-1-Infektion angewendet, wurde bei verschiedenen untersuchten Kombinationen eine hohe Rate an virologischem Versagen berichtet.
Didanosin/Emtricitabin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
Lamivudin/Tenofoviridisoproxil	Lamivudin: AUC: ↓ 3 % (↓ 8 % bis ↑ 15) C_{max} : ↓ 24 % (↓ 44 bis ↓ 12) C_{min} : nicht untersucht Tenofovir: AUC: ↓ 4 % (↓ 15 bis ↑ 8) C_{max} : ↑ 102 % (↓ 96 bis ↑ 108) C_{min} : nicht untersucht	Lamivudin und die Kombination aus Emtricitabin und Tenofoviridisoproxil dürfen nicht gleichzeitig angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).
Efavirenz/Tenofoviridisoproxil	Efavirenz: AUC: ↓ 4 % (↓ 7 bis ↓ 1) C_{max} : ↓ 4 % (↓ 9 bis ↑ 2) C_{min} : nicht untersucht Tenofovir: AUC: ↓ 1 % (↓ 8 bis ↑ 6) C_{max} : ↑ 7 % (↓ 6 bis ↑ 22) C_{min} : nicht untersucht	Eine Dosisanpassung von Efavirenz ist nicht erforderlich.

Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil-ratiopharm[®]

200 mg/245 mg Filmtabletten

ratiopharm

ANTIINFEKTIVA		
Virostatika gegen das Hepatitis-B-Virus (HBV)		
Adefovirdipivoxil/Tenofoviridisoproxil	Adefovirdipivoxil: AUC: ↓ 11 % (↓ 14 bis ↓ 7) C _{max} : ↓ 7 % (↓ 13 bis ↓ 0) C _{min} : nicht untersucht Tenofovir: AUC: ↓ 2 % (↓ 5 bis ↑ 0) C _{max} : ↓ 1 % (↓ 7 bis ↑ 6) C _{min} : nicht untersucht	Adefovirdipivoxil und die Kombination aus Emtricitabin und Tenofovir dürfen nicht gleichzeitig angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).
Virostatika gegen das Hepatitis-C-Virus (HCV)		
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) ⁺ Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) ⁺ Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (200 mg/245 mg q.d.) ¹	Ledipasvir: AUC: ↑ 96 % (↑ 74 bis ↑ 121) C _{max} : ↑ 68 % (↑ 54 bis ↑ 84) C _{min} : ↑ 118 % (↑ 91 bis ↑ 150) Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 42 % (↑ 34 bis ↑ 49) Atazanavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 63 % (↑ 45 bis ↑ 84) Ritonavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 45 % (↑ 27 bis ↑ 64) Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 47 % (↑ 37 bis ↑ 58) C _{min} : ↑ 47 % (↑ 38 bis ↑ 57)	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Tenofovir, bedingt durch eine gleichzeitige Verabreichung von Tenofoviridisoproxil, Ledipasvir/Sofosbuvir und Atazanavir/Ritonavir können verstärkt zu mit Tenofoviridisoproxil assoziierten unerwünschten Ereignissen führen, einschließlich Nierenfunktionsstörungen. Die Sicherheit von Tenofoviridisoproxil bei Verabreichung mit Ledipasvir/Sofosbuvir und einem pharmakokinetischen Wirkungsverstärker (z. B. Ritonavir oder Cobicistat) wurde nicht bestätigt. Wenn keine Alternativen zur Verfügung stehen, sollte diese Kombination mit Vorsicht und unter engmaschiger Überwachung der Nierenfunktion angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) ⁺ Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) ⁺ Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (200 mg/245 mg q.d.) ¹	Ledipasvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Sofosbuvir: AUC: ↓ 27 % (↓ 35 bis ↓ 18) C _{max} : ↓ 37 % (↓ 48 bis ↓ 25) GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Darunavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Ritonavir:	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Tenofovir, bedingt durch eine gleichzeitige Verabreichung von Tenofoviridisoproxil, Ledipasvir/Sofosbuvir und Darunavir/Ritonavir können verstärkt zu mit Tenofoviridisoproxil assoziierten unerwünschten Ereignissen führen, einschließlich Nierenfunktionsstörungen. Die Sicherheit von Tenofoviridisoproxil bei Verabreichung mit Ledipasvir/Sofosbuvir und einem pharmakokinetischen Wirkungsverstärker (z. B. Ritonavir oder Cobicistat) wurde nicht bestätigt. Wenn keine Alternativen zur Verfügung stehen, sollte diese Kombination mit Vorsicht und unter engmaschiger Überwachung der Nierenfunktion angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil-ratiopharm[®]

200 mg/245 mg Filmtabletten

ratiopharm

	<p>AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 48 % (↑ 34 bis ↑ 63) Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 50 % (↑ 42 bis ↑ 59) C_{max}: ↑ 64 % (↑ 54 bis ↑ 74) C_{min}: ↑ 59 % (↑ 49 bis ↑ 70)</p>	
<p>Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.)[†] Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Ledipasvir: AUC: ↓ 34 % (↓ 41 bis ↓ 25) C_{max}: ↓ 34 % (↓ 41 bis ↑ 25) C_{min}: ↓ 34 % (↓ 43 bis ↑ 24) Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 98 % (↑ 77 bis ↑ 123) C_{max}: ↑ 79 % (↑ 56 bis ↑ 104) C_{min}: ↑ 163 % (↑ 137 bis ↑ 197)</p>	<p>Eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen. Höhere Tenofovir-Konzentrationen könnten Tenofovirdisoproxil-assoziierte unerwünschte Ereignisse, darunter Nierenfunktionsstörungen, verstärken. Die Nierenfunktion sollte engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).</p>
<p>Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.)[†] Emtricitabin/Rilpivirin/ Tenofovirdisoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Rilpivirin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir:</p>	<p>Eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen. Höhere Tenofovir-Konzentrationen könnten Tenofovirdisoproxil-assoziierte unerwünschte Ereignisse, darunter Nierenfunktionsstörungen, verstärken. Die Nierenfunktion sollte engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).</p>

Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil-ratiopharm[®]ratiopharm

200 mg/245 mg Filmtabletten

	AUC: ↑ 40 % (↑ 31 bis ↑ 50) C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 91 % (↑ 74 bis ↑ 110)	
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) ⁺ Dolutegravir (50 mg q.d.) ⁺ Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Ledipasvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Dolutegravir AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 65 % (↑ 59 bis ↑ 71) C _{max} : ↑ 61 % (↑ 51 bis ↑ 72) C _{min} : ↑ 115 % (↑ 105 bis ↑ 126)	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich. Höhere Tenofovir-Konzentrationen könnten mit Tenofovirdisoproxil assoziierte unerwünschte Ereignisse, darunter Nierenfunktionsstörungen, verstärken. Die Nierenfunktion sollte engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) ⁺ Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) ⁺ Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 42 % (↑ 37 bis ↑ 49) Velpatasvir: AUC: ↑ 142 % (↑ 123 bis ↑ 164) C _{max} : ↑ 55 % (↑ 41 bis ↑ 71) C _{min} : ↑ 301 % (↑ 257 bis ↑ 350) Atazanavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 39 % (↑ 20 bis ↑ 61) Ritonavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 29 % (↑ 15 bis ↑ 44) Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 55 % (↑ 43 bis ↑ 68) C _{min} : ↑ 39 % (↑ 31 bis ↑ 48)	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Tenofovir, bedingt durch eine gleichzeitige Anwendung von Tenofovirdisoproxil, Sofosbuvir/Velpatasvir und Atazanavir/Ritonavir können verstärkt zu mit Tenofovirdisoproxil assoziierten unerwünschten Ereignissen, einschließlich Nierenfunktionsstörungen, führen. Die Unbedenklichkeit von Tenofovirdisoproxil bei Anwendung mit Sofosbuvir/Velpatasvir und einem pharmakokinetischen Wirkungsverstärker (z. B. Ritonavir oder Cobicistat) wurde nicht bestätigt. Diese Kombination sollte mit Vorsicht und unter engmaschiger Überwachung der Nierenfunktion angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil-ratiopharm[®]

ratiopharm

200 mg/245 mg Filmtabletten

<p>Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.)⁺ Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.)⁺ Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 28 % (↓ 34 bis ↓ 20) C_{max}: ↓ 38 % (↓ 46 bis ↓ 29) GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 24 % (↓ 35 bis ↓ 11) C_{min}: ↔ Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 39 % (↑ 33 bis ↑ 44) C_{max}: ↑ 55 % (↑ 45 bis ↑ 66) C_{min}: ↑ 52 % (↑ 45 bis ↑ 59)</p>	<p>Erhöhte Plasmakonzentrationen von Tenofovir, bedingt durch eine gleichzeitige Anwendung von Tenofoviridisoproxil, Sofosbuvir/Velpatasvir und Darunavir/Ritonavir können verstärkt zu mit Tenofoviridisoproxil assoziierten unerwünschten Ereignissen, einschließlich Nierenfunktionsstörungen, führen. Die Unbedenklichkeit von Tenofoviridisoproxil 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>
<p>Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.)⁺ Lopinavir/Ritonavir (800 mg/200 mg q.d.)⁺ Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 29 % (↓ 36 bis ↓ 22) C_{max}: ↓ 41 % (↓ 51 bis ↓ 29) GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30 % (↓ 41 bis ↓ 17) C_{min}: ↑ 63 % (↑ 43 bis ↑ 85) Lopinavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 42 % (↑ 27 bis ↑ 57) C_{min}: ↔</p>	<p>Erhöhte Plasmakonzentrationen von Tenofovir, bedingt durch eine gleichzeitige Anwendung von Tenofoviridisoproxil, Sofosbuvir/Velpatasvir und Lopinavir/Ritonavir können verstärkt zu mit Tenofoviridisoproxil assoziierten unerwünschten Ereignissen, einschließlich Nierenfunktionsstörungen, führen.</p> <p>Die Unbedenklichkeit von Tenofoviridisoproxil 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>

Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil-ratiopharm[®]

200 mg/245 mg Filmtabletten

ratiopharm

<p>Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.)⁺ Raltegravir (400 mg b.i.d.)⁺ Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Raltegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 21 % (↓ 58 bis ↑ 48) Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40 % (↑ 34 bis ↑ 45) C_{max}: ↑ 46 % (↑ 39 bis ↑ 54) C_{min}: ↑ 70 % (↑ 61 bis ↑ 79)</p>	<p>Eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen. Höhere Tenofovir-Konzentrationen könnten mit Tenofovirdisoproxil assoziierte unerwünschte Ereignisse, darunter Nierenfunktionsstörungen, verstärken. Die Nierenfunktion sollte engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).</p>
<p>Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.)⁺ Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38 % (↑ 14 bis ↑ 67) GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↓ 53 % (↓ 61 bis ↓ 43) C_{max}: ↓ 47 % (↓ 57 bis ↓ 36) C_{min}: ↓ 57 % (↓ 64 bis ↓ 48) Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 81 % (↑ 68 bis ↑ 94) C_{max}: ↑ 77 % (↑ 53 bis ↑ 104) C_{min}: ↑ 121 % (↑ 100 bis ↑ 143)</p>	<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.</p>
<p>Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.)⁺ Emtricitabin/Rilpivirin/ Tenofovirdisoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p>	<p>Eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen. Höhere Tenofovir-Konzentrationen könnten mit Tenofovirdisoproxil assoziierte unerwünschte Ereignisse, darunter Nierenfunktionsstörungen, verstärken. Die Nierenfunktion sollte engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).</p>

Emtricitabin/Tenofovir-disoproxil-ratiopharm[®]

200 mg/245 mg Filmtabletten

ratiopharm

	C_{min} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Rilpivirin: AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40 % (↑ 34 bis ↑ 46) C_{max} : ↑ 44 % (↑ 33 bis ↑ 55) C_{min} : ↑ 84 % (↑ 76 bis ↑ 92)	
Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg q.d.) ³ + Darunavir (800 mg q.d.) + Ritonavir (100 mg q.d.) + Emtricitabin/ Tenofovir-disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max} : ↓ 30 % C_{min} : N/A GS-331007 ² : AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : N/A Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Voxilaprevir: AUC: ↑ 143 % C_{max} : ↑ 72 % C_{min} : ↑ 300 % Darunavir: AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↓ 34 % Ritonavir: AUC: ↑ 45 % C_{max} : ↑ 60 % C_{min} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 39 % C_{max} : ↑ 48 % C_{min} : ↑ 47 %	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Tenofovir, bedingt durch eine gleichzeitige Anwendung von Tenofovir-disoproxil, Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir und Darunavir/Ritonavir, können verstärkt zu mit Tenofovir-disoproxil assoziierten Nebenwirkungen, einschließlich Nierenfunktionsstörungen, führen. Die Unbedenklichkeit von Tenofovir-disoproxil bei Anwendung mit Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir und einem pharmakokinetischen Wirkungsverstärker (z. B. Ritonavir oder Cobicistat) wurde nicht bestätigt. Diese Kombination sollte mit Vorsicht und unter engmaschiger Überwachung der Nierenfunktion angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).
Sofosbuvir (400 mg q.d.) ⁺ Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovir-disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max} : ↓ 19 % (↓ 40 bis ↑ 10) GS-331007 ² : AUC: ↔ C_{max} : ↓ 23 % (↓ 30 bis ↑ 16) Efavirenz: AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Emtricitabin:	Eine Dosisanpassung ist nicht notwendig.

Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil-ratiopharm[®]

200 mg/245 mg Filmtabletten

ratiopharm

	AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 25 % (↑ 8 bis ↑ 45) C _{min} : ↔	
Ribavirin/Tenofoviridisoproxil	Ribavirin: AUC: ↑ 26 % (↑ 20 bis ↑ 32) C _{max} : ↓ 5 % (↓ 11 bis ↑ 1) C _{min} : nicht untersucht	Eine Dosisanpassung von Ribavirin ist nicht erforderlich.
Virostatika gegen das Herpesvirus		
Famciclovir/Emtricitabin	Famciclovir: AUC: ↓ 9 % (↓ 16 bis ↓ 1) C _{max} : ↓ 7 % (↓ 22 bis ↑ 11) C _{min} : nicht untersucht Emtricitabin: AUC: ↓ 7 % (↓ 13 bis ↓ 1) C _{max} : ↓ 11 % (↓ 20 bis ↑ 1) C _{min} : nicht untersucht	Eine Dosisanpassung von Famciclovir ist nicht erforderlich.
Antimykobakterielle Substanzen		
Rifampicin/Tenofoviridisoproxil	Tenofovir: AUC: ↓ 12 % (↓ 16 bis ↓ 8) C _{max} : ↓ 16 % (↓ 22 bis ↓ 10) C _{min} : ↓ 15 % (↓ 12 bis ↓ 9)	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
ORALE KONTRAZEPTIVA		
Norgestimat/Ethinylestradiol/Tenofoviridisoproxil	Norgestimat: AUC: ↓ 4 % (↓ 32 bis ↑ 34) C _{max} : ↓ 5 % (↓ 27 bis ↑ 24) C _{min} : nicht untersucht Ethinylestradiol: AUC: ↓ 4 % (↓ 9 bis ↑ 0) C _{max} : ↓ 6 % (↓ 13 bis ↑ 0) C _{min} : ↓ 2 % (↓ 9 bis ↑ 6)	Eine Dosisanpassung von Norgestimat/Ethinylestradiol ist nicht erforderlich.
IMMUNSUPPRESSIVA		
Tacrolimus/Tenofoviridisoproxil/Emtricitabin	Tacrolimus: AUC: ↑ 4 % (↓ 3 bis ↑ 1) C _{max} : ↑ 3 % (↓ 3 bis ↑ 9) C _{min} : nicht zutreffend Emtricitabin: AUC: ↓ 5 % (↓ 9 bis ↓ 1) C _{max} : ↓ 11 % (↓ 17 bis ↓ 5) C _{min} : nicht untersucht Tenofovir: AUC: ↑ 6 % (↓ 1 bis ↑ 13) C _{max} : ↑ 13 % (↑ 1 bis ↑ 27) C _{min} : nicht untersucht	Eine Dosisanpassung von Tacrolimus ist nicht erforderlich.
NARKOTIKA/ANALGETIKA		
Methadon/Tenofoviridisoproxil	Methadon: AUC: ↑ 5 % (↓ 2 bis ↑ 13) C _{max} : ↑ 5 % (↓ 3 bis ↑ 14) C _{min} : nicht untersucht	Eine Dosisanpassung von Methadon ist nicht erforderlich.

Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil-ratiopharm[®]

200 mg/245 mg Filmtabletten

ratiopharm

N/A = not applicable (nicht zutreffend)

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

² Wichtigster zirkulierender Metabolit von Sofosbuvir.

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Umfassende Erfahrungen an schwangeren Frauen (über 1.000 Schwangerschaftsausgänge) deuten nicht auf ein Fehlbildungsrisiko oder eine fetale/neonatale Toxizität in Verbindung mit Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil hin. Tierexperimentelle Studien mit Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil ergaben keine Hinweise auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Falls notwendig, kann daher eine Anwendung der Kombination aus Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil 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 soll die Kombination aus Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil während der Stillzeit nicht angewendet werden.

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

Fertilität

Daten am Menschen zum Einfluss der Kombination aus Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil sind nicht verfügbar. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf schädliche Wirkungen von Emtricitabin oder Tenofovirdisoproxil 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. Die Patienten sollten allerdings darüber informiert werden, dass sowohl bei der Behandlung mit Emtricitabin als auch Tenofovirdisoproxil über Schwindelgefühle berichtet wurde.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

HIV1-Infektion: Die in einer nicht verblindeten, randomisierten klinischen Studie bei Erwachsenen (GS-01-934, siehe Abschnitt 5.1) am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen, für die ein Zusammenhang mit Emtricitabin und/ oder Tenofovirdisoproxil als möglich oder wahrscheinlich erachtet wurde, waren Übelkeit (12 %) und Diarrhoe (7 %). Das Sicherheitsprofil von Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil in dieser Studie stimmte mit früheren Erfahrungen mit den beiden Wirkstoffen überein, wenn diese jeweils mit anderen antiretroviralen Wirkstoffen angewendet wurden.

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

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die bei HIV-1-infizierten Patienten in klinischen Studien und aus Erfahrungen nach der Markteinführung beobachteten Nebenwirkungen, die zumindest möglicherweise mit der Behandlung mit den Wirkstoffen der Kombination aus Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil in Zusammenhang stehen, sind nachstehend in Tabelle 3 nach Systemorganklasse 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 ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$).

Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil-ratiopharm[®]

200 mg/245 mg Filmtabletten

ratiopharm

Tabelle 3: Nebenwirkungen im tabellarischen Überblick, die gemäß klinischen Studien und aus Erfahrung nach der Markteinführung mit den einzelnen Wirkstoffen der Kombination aus Emtricitabin und Tenofoviridisoproxil in Zusammenhang stehen

Häufigkeit	Emtricitabin	Tenofoviridisoproxil
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:</i>		
Häufig:	Neutropenie	
Gelegentlich:	Anämie ²	
<i>Erkrankungen des Immunsystems:</i>		
Häufig:	Allergische Reaktion	
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:</i>		
Sehr häufig:		Hypophosphatämie ¹
Häufig:	Hyperglykämie, Hypertriglyceridämie	
Gelegentlich:		Hypokaliämie ¹
Selten:		Laktatazidose
<i>Psychiatrische Erkrankungen:</i>		
Häufig:	Schlaflosigkeit, abnorme Träume	
<i>Erkrankungen des Nervensystems:</i>		
Sehr häufig:	Kopfschmerzen	Schwindelgefühl
Häufig:	Schwindelgefühl	Kopfschmerzen
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:</i>		
Sehr häufig:	Diarrhoe, Übelkeit	Diarrhoe, Erbrechen, Übelkeit
Häufig:	Erhöhte Amylase-Werte, einschließlich erhöhter Pankreas-Amylase, erhöhte Serum-Lipase-Werte, Erbrechen, Abdominalschmerz, Dyspepsie	Abdominalschmerz, Völlegefühl, Flatulenz
Gelegentlich:		Pankreatitis
<i>Leber- und Gallenerkrankungen:</i>		
Häufig:	Erhöhte Serum-Aspartat-Aminotransferase (AST) und/oder erhöhte Serum-Alanin-Aminotransferase (ALT), Hyperbilirubinämie	Erhöhte Transaminasen
Selten:		Hepatische Steatose, Hepatitis
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:</i>		
Sehr häufig:		Ausschlag
Häufig:	Vesikulobullöser Ausschlag, pustulöser Ausschlag, makulopapulöser Ausschlag, Ausschlag, Pruritus, Urtikaria, Verfärbung der Haut (verstärkte Pigmentierung) ²	
Gelegentlich:	Angioödem ³	
Selten:		Angioödem
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:</i>		
Sehr häufig:	Erhöhte Kreatinkinase	
Häufig:		Abnahme der Knochenmineraldichte
Gelegentlich:		Rhabdomyolyse ¹ , Muskelschwäche ¹
Selten:		Osteomalazie (sich äußernd durch Knochenschmerzen und selten beitragend zu Frakturen) ^{1,3} , Myopathie ¹

Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil-ratiopharm[®]

200 mg/245 mg Filmtabletten

ratiopharm

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

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

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

³ Diese Nebenwirkung wurde im Rahmen der Überwachung nach der Markteinführung gemeldet. Weder in randomisierten, kontrollierten klinischen Studien, in denen Emtricitabin bei HIV-infizierten Erwachsenen oder Kindern untersucht wurde, noch in randomisierten, kontrollierten klinischen Studien, noch in dem sogenannten Expanded Access Programm für Tenofovirdisoproxil wurde diese Nebenwirkung beobachtet. Die Häufigkeitskategorie ist eine Schätzung anhand von statistischen Berechnungen, die auf der Gesamtzahl der Patienten basieren, die in randomisierten, kontrollierten klinischen Studien mit Emtricitabin behandelt wurden (n = 1.563) oder in randomisierten, kontrollierten klinischen Studien und im Rahmen des Expanded Access Programms mit Tenofovirdisoproxil behandelt wurden (n = 7.319).

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Nierenfunktionsstörungen: Da die Kombination aus Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil Nierenschäden hervorrufen kann, wird die Überwachung der Nierenfunktion empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). In der Regel klang eine proximale renale Tubulopathie nach dem Absetzen von Tenofovirdisoproxil ab oder verbesserte sich. Allerdings verbesserte sich bei einigen HIV-1-infizierten Patienten trotz des Absetzens von Tenofovirdisoproxil die verringerte Kreatinin-Clearance nicht wieder vollständig. Bei Patienten mit einem Risiko für eine Nierenfunktionsstörung (beispielsweise Patienten mit schon bestehenden Risikofaktoren für eine Nierenfunktionsstörung, fortgeschrittener HIV-Erkrankung oder Patienten, die gleichzeitig nephrotoxische Arzneimittel erhalten) besteht ein erhöhtes Risiko, dass es bei ihnen trotz des Absetzens von Tenofovirdisoproxil zu einer unvollständigen Erholung der Nierenfunktion kommt (siehe Abschnitt 4.4).

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

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

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

Osteonekrose: Fälle von Osteonekrose wurden insbesondere bei Patienten mit allgemein bekannten Risikofaktoren, fortgeschrittener HIV-Erkrankung oder Langzeitanwendung einer ART berichtet. Die Häufigkeit dieses Auftretens ist nicht bekannt (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

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

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

Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil-ratiopharm[®]

200 mg/245 mg Filmtabletten

ratiopharm

Bei pädiatrischen Patienten wurde eine Abnahme der BMD beobachtet. Bei HIV-1-infizierten Jugendlichen (im Alter von 12 bis < 18 Jahren) waren die BMD Z-Scores der Patienten, die Tenofoviridisoproxil erhielten, niedriger als die der Patienten, die mit Placebo behandelt wurden. Bei HIV-1-infizierten Kindern (im Alter von 2 bis 15 Jahren) waren die BMD Z-Scores der Patienten, die zu Tenofoviridisoproxil wechselten, niedriger als die der Patienten, die ihre Stavudin- oder Zidovudin-haltige Therapie beibehielten (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

In der Studie GS-US-104-0352 wurden 89 HIV-1-infizierte pädiatrische Patienten mit einem medianen Alter von 7 Jahren (Altersspanne 2 bis 15 Jahre) für einen medianen Zeitraum von 331 Wochen mit Tenofoviridisoproxil behandelt. Acht von den 89 Patienten (9,0 %) brachen die Studienmedikation aufgrund von renalen unerwünschten Ereignissen ab. Fünf Patienten (5,6 %) wiesen Laborbefunde auf, die klinisch mit einer proximalen renalen Tubulopathie vereinbar waren; 4 von diesen Patienten brachen die Therapie mit Tenofoviridisoproxil ab. Sieben Patienten hatten eine geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (GFR) zwischen 70 und 90 ml/min/1,73 m². Darunter waren 3 Patienten mit einer klinisch bedeutsamen Abnahme der geschätzten GFR während der Behandlung, die sich nach dem Absetzen von Tenofoviridisoproxil verbesserte.

Sonstige besondere Patientengruppen

Personen mit Nierenfunktionsstörungen:

Da Tenofoviridisoproxil nierentoxisch wirken kann, wird eine engmaschige Überwachung der Nierenfunktion bei allen Erwachsenen mit Nierenfunktionsstörungen empfohlen (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.2). Die Anwendung von *Emtricitabin/Tenofovir-disoproxil-ratiopharm[®]* 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 Tenofoviridisoproxil bei einer begrenzten Anzahl HIV-infizierter Patienten in Studie GS-01-934, die mit HBV (n = 13) oder HCV (n = 26) koinfiziert waren, ähnelte dem von HIV-infizierten 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 Anzeichen 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 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

ATC-Code: J05AR03

Wirkmechanismus

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

Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil-ratiopharm[®]

200 mg/245 mg Filmtabletten

ratiopharm

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 Analoga von 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. Tenofoviridisoproxil ist bei Patienten, deren HIV-1 eine K65R-Mutation zeigt, zu vermeiden. Außerdem wurde durch Tenofovir eine K70E-Substitution in der HIV-1-Reversen Transkriptase selektiert, was zu einer geringfügig verminderten Empfindlichkeit gegenüber Abacavir, Emtricitabin, Lamivudin und Tenofovir führt. HIV-1, das drei oder mehr Thymidin-Analoga-assoziierte-Mutationen (TAMs) exprimiert, darunter auch entweder die M41L-Mutation oder die L210W-Mutation der Reversen Transkriptase, wies eine reduzierte Empfindlichkeit gegenüber Tenofoviridisoproxil auf.

In vivo – *HIV-1-Behandlung*: Im Rahmen einer nicht verblindeten, randomisierten 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 mittels aus dem Plasma gewonnenen HIV-1-Isolaten durchgeführt. Die Ergebnisse in Woche 144:

- Die M184V/I-Mutation wurde bei 2 von 19 (10,5 %) analysierten Isolaten von Patienten aus der mit Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil/Efavirenz behandelten Gruppe und bei 10 von 29 (34,5 %) analysierten Isolaten aus der mit Lamivudin/Zidovudin/Efavirenz behandelten Gruppe nachgewiesen (*p*-Wert < 0,05, Exakter Test nach Fisher: Vergleich der Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil-Gruppe mit der Lamivudin/Zidovudin-Gruppe bei allen Patienten).
- Keines der untersuchten Viren zeigte die K65R-, oder die K70E-Mutation.
- Eine genotypische Resistenz gegenüber Efavirenz, hauptsächlich die K103N-Mutation, entwickelte sich bei Viren von 13 von 19 (68 %) Patienten der Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil/Efavirenz-Gruppe und bei Viren von 21 von 29 (72 %) Patienten der Vergleichsgruppe.

In vivo – Prä-Expositions-Prophylaxe:

Plasmaproben aus 2 klinischen Studien (iPrEx und Partners PrEP) mit Studienteilnehmern ohne HIV-1-Infektion wurden auf 4 HIV-1-Varianten untersucht, die Aminosäuresubstitutionen exprimieren (d. h. K65R, K70E, M184V und M184I), welche potenziell zu einer Resistenz gegen Tenofovir oder Emtricitabin führen können. In der klinischen iPrEx-Studie wurden zum Zeitpunkt der Serokonversion bei Studienteilnehmern, die sich nach der Aufnahme in die Studie mit HIV-1 infizierten, keine HIV-1-Varianten nachgewiesen, die K65R, K70E, M184V oder M184I exprimierten. Bei 3 von 10 Studienteilnehmern, die zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie eine akute HIV-Infektion hatten, wurden M184I- und M184V-Mutationen des HI-Virus nachgewiesen. Davon betroffen waren 2 der 2 Studienteilnehmer in der Gruppe, die die Kombination aus Emtricitabin und Tenofoviridisoproxil erhielt, und 1 von 8 Studienteilnehmern in der Placebogruppe. In der klinischen Partners-PrEP-Studie wurden zum Zeitpunkt der Serokonversion bei Studienteilnehmern, die sich während der Studie mit HIV-1 infizierten, keine HIV-1-Varianten nachgewiesen, die K65R, K70E, M184V oder M184I exprimierten. Vierzehn Personen hatten zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie eine akute HIV-Infektion. Bei 2 von diesen wurden Resistenzmutationen des HI-Virus nachgewiesen: bei 1 der 5 Teilnehmer in der Gruppe mit 245 mg Tenofoviridisoproxil die K65R-Mutation und bei 1 der 3 Teilnehmer in der Gruppe, die die Kombination aus Emtricitabin und Tenofoviridisoproxil erhielt, die M184V-Mutation (verbunden mit einer Resistenz gegen Emtricitabin).

Klinische Daten

Behandlung einer HIV-1-Infektion: In einer nicht verblindeten, randomisierten klinischen Studie (GS-01-934) erhielten antiretroviral nicht vorbehandelte erwachsene HIV-1-infizierte Patienten entweder einmal täglich eine Therapie mit Emtricitabin, Tenofoviridisoproxil und Efavirenz (*n* = 255) oder zweimal täglich eine Fixkombination aus Lamivudin und Zidovudin plus einmal täglich Efavirenz (*n* = 254). Die Patienten des Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil-Behandlungsarms erhielten von Woche 96 bis Woche 144 die Kombination aus Emtricitabin und Tenofoviridisoproxil und Efavirenz. Die randomisierten Gruppen 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).

Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil-ratiopharm[®]

200 mg/245 mg Filmtabletten

ratiopharm

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, Tenofovirdisoproxil und Efavirenz eine überlegene antivirale Wirksamkeit im Vergleich zur Fixkombination Lamivudin und Zidovudin und Efavirenz aufwies (siehe Tabelle 4).

Die Daten zu den sekundären Endpunkten nach 144 Wochen sind ebenfalls in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Daten zur Wirksamkeit nach 48 und 144 Wochen aus der Studie GS01934, in der Emtricitabin, Tenofovirdisoproxil und Efavirenz bei nicht vorbehandelten Patienten mit HIV-1-Infektion angewendet wurden

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

* Patienten, die mit Emtricitabin, Tenofovirdisoproxil und Efavirenz und von Woche 96 bis 144 mit der Kombination aus Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil und Efavirenz behandelt worden waren

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

TLOVR=Time to Loss of Virologic Response

a: van-Elteren-Test

In einer randomisierten klinischen Studie (M02418) wurden 190 antiretroviral nicht vorbehandelte Erwachsene einmal täglich mit Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil 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. Die mittleren Änderungen der CD4-Zellzahl gegenüber dem Ausgangswert betragen +185 Zellen/mm³ und +196 Zellen/mm³.

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

Prä-Expositions-Prophylaxe: Die iPrEx-Studie (COUS1040288) untersuchte die Kombination aus Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil oder Placebo bei 2.499 nicht HIV-1-infizierten Männern (oder Transgender-Frauen), die Geschlechtsverkehr mit Männern haben und als Personen mit einem hohen Risiko für eine HIV-Infektion angesehen wurden. Die Studienteilnehmer wurden über einen Zeitraum von 4.237 Personenjahren nachverfolgt. Die Ausgangsmerkmale sind in der Tabelle 5 zusammengefasst.

Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil-ratiopharm[®]

200 mg/245 mg Filmtabletten

ratiopharm

Tabelle 5: Studienpopulation der Studie COUS1040288 (iPrEx)

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

URAI = unprotected receptive anal intercourse (Ungeschützter rezeptiver Analverkehr)

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

Tabelle 6: Wirksamkeit in der Studie COUS1040288 (iPrEx)

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

^a p-Werte laut Log-Rang-Test. Die pWerte für URAI beziehen sich auf die Nullhypothese von Unterschieden bei der Wirksamkeit zwischen den Subgruppen (URAI vs. kein URAI).

^b Die relative Risikoreduktion wurde für die mITTPopulation berechnet, basierend auf der Serokonversion-Inzidenz, d. h. nach der Baseline auftretend und im Rahmen der ersten Visite nach Behandlung (etwa 1 Monat nach der letzten Ausgabe der Studienmedikation) erfasst.

Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil-ratiopharm[®]

200 mg/245 mg Filmtabletten

ratiopharm
Tabelle 7: Wirksamkeit und Adhärenz in der Studie COUS1040288 (iPrEx, gematchte Fallkontrollanalyse)

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

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

In der klinischen Partners-PrEP-Studie (CO-US-104-0380) wurden die Kombination aus Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil, 245 mg Tenofovirdisoproxil und Placebo bei 4.758 nicht HIV-1-infizierten Studienteilnehmern aus Kenia oder Uganda in serodiskordanten heterosexuellen Partnerschaften untersucht. Die Studienteilnehmer wurden über einen Zeitraum von 7.830 Personenjahren nachverfolgt. Die Ausgangsmerkmale sind in der Tabelle 8 zusammengefasst.

Tabelle 8: Studienpopulation der Studie COUS1040380 (Partners PrEP)

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

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

Tabelle 9: Wirksamkeit in der Studie COUS1040380 (Partners PrEP)

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

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

Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil-ratiopharm[®]

200 mg/245 mg Filmtabletten

ratiopharm

Tabelle 10: Wirksamkeit und Adhärenz in der Studie COUS1040380 (Partners PrEP)

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

^a ‚Fall‘ = HIV-Serokonverter; ‚Kohorte‘ = 100 randomisierte Studienteilnehmer aus den Gruppen mit 245 mg Tenofoviridisoproxil und der Kombination aus Emtricitabin und Tenofoviridisoproxil.

Nur Fall- oder Kohorte-Proben von Studienteilnehmern, die randomisiert 245 mg Tenofoviridisoproxil oder die Kombination aus Emtricitabin und Tenofoviridisoproxil erhielten, wurden auf Tenofovir-Plasmaspiegel untersucht.

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

Kinder und Jugendliche

Es wurden keine klinischen Studien zu der Kombination aus Emtricitabin und Tenofoviridisoproxil bei Kindern und Jugendlichen durchgeführt.

Die klinische Wirksamkeit und Sicherheit der Kombination aus Emtricitabin und Tenofoviridisoproxil wurde in Studien belegt, die mit Emtricitabin und Tenofoviridisoproxil als Einzelwirkstoffe durchgeführt wurden.

Studien zu Emtricitabin

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

Studien zu Tenofoviridisoproxil

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

Bei Patienten, die eine Behandlung mit Tenofoviridisoproxil oder Placebo erhielten, betrug zu Studienbeginn der mittlere BMD Z-Score der Lendenwirbelsäule -1,004 bzw. -0,809 und der mittlere Ganzkörper-BMD Z-Score -0,866 bzw. -0,584. Die durchschnittliche Änderung in Woche 48 (Ende der doppelblinden Phase) betrug für den BMD Z-Score der Lendenwirbelsäule in der Tenofoviridisoproxil -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 Tenofoviridisoproxil -Gruppe geringer. In Woche 48 hatten sechs Jugendliche in der Tenofoviridisoproxil -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 Tenofoviridisoproxil 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 Tenofoviridisoproxil (n = 48) oder einer Beibehaltung der ursprünglichen Therapie (n = 49) über 48 Wochen zugeteilt. In Woche 48 wiesen 83 % der Patienten in der Tenofoviridisoproxil-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 Tenofoviridisoproxil-Gruppe bedingt. Nach Ausschluss fehlender Daten wiesen 91 % der Patienten in der Tenofoviridisoproxil-Gruppe und 94 % der Patienten in der Stavudin- oder Zidovudin-Gruppe in Woche 48 HIV-1-RNA-Konzentrationen von < 400 Kopien/ml auf.

Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil-ratiopharm[®]

200 mg/245 mg Filmtabletten

ratiopharm

Bei pädiatrischen Patienten wurde eine Abnahme der BMD beobachtet. Bei den Patienten, die eine Behandlung mit Tenofoviridisoproxil 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 Tenofoviridisoproxil -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 Tenofoviridisoproxil -Gruppe und der Stavudin/Zidovudin-Gruppe ähnlich. Die Gesamtknochenzunahme war in der Tenofoviridisoproxil -Gruppe geringer als in der Gruppe, die mit Stavudin oder Zidovudin behandelt worden war. Ein Patient der Tenofoviridisoproxil -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 Tenofoviridisoproxil erhielten, nahm der BMD Z-Score an der Lendenwirbelsäule um -0,012 und der Ganzkörper-BMD Z-Score um -0,338 ab. Die BMD Z-Scores wurden nicht nach Körpergröße und -gewicht adjustiert.

In der Studie GS-US-104-0352 brachen 8 von 89 pädiatrischen Patienten (9,0%), die mit Tenofoviridisoproxil behandelt wurden, die Studienmedikation aufgrund von renalen unerwünschten Ereignissen ab. 5 Patienten (5,6 %) wiesen Laborbefunde auf, die klinisch mit einer proximalen renalen Tubulopathie vereinbar waren; 4 von diesen Patienten brachen die Therapie mit Tenofoviridisoproxil ab (mediane Exposition gegenüber Tenofoviridisoproxil: 331 Wochen).

Die Sicherheit und Wirksamkeit der Kombination aus Emtricitabin und Tenofoviridisoproxil bei Kindern im Alter von unter 12 Jahren in der Behandlung einer HIV-1-Infektion ist nicht erwiesen. Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für das Referenzarzneimittel, das Emtricitabin und Tenofoviridisoproxil enthält, eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung einer HIV-1-Infektion und zur Prä-Expositions-Prophylaxe gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Bioäquivalenz einer Filmtablette der Kombination aus Emtricitabin und Tenofoviridisoproxil mit einer Emtricitabin-200-mg-Hartkapsel in Kombination mit einer Tenofoviridisoproxil-245-mg-Filmtablette wurde nach Anwendung der Einzeldosierungen bei nüchternen gesunden Probanden untersucht. Nach oraler Anwendung der Kombination aus Emtricitabin und Tenofoviridisoproxil an gesunden Probanden werden Emtricitabin und Tenofoviridisoproxil schnell resorbiert, und Tenofoviridisoproxil wird in Tenofovir umgewandelt. Die maximalen Serumkonzentrationen von Emtricitabin und Tenofovir werden bei der Einnahme auf nüchternen Magen innerhalb von 0,5 bis 3,0 Stunden erreicht. Im Vergleich zur Einnahme auf nüchternen Magen führte die Anwendung der Kombination aus Emtricitabin und Tenofoviridisoproxil zusammen mit einer fettreichen oder einer leichten Mahlzeit zu einer Verzögerung von circa einer Dreiviertelstunde bis zum Erreichen der maximalen Tenofovir-Konzentration und zu einem Anstieg der AUC von Tenofovir um ca. 35 % und der C_{max} von Tenofovir um ca. 15 %. Um die Resorption von Tenofovir zu optimieren, wird empfohlen, die Kombination aus Emtricitabin und Tenofoviridisoproxil zu einer Mahlzeit einzunehmen.

Verteilung

Nach der intravenösen Anwendung lag das Verteilungsvolumen von Emtricitabin und Tenofovir bei ungefähr 1,4 l/kg bzw. 800 ml/ kg. Nach oraler Gabe von Emtricitabin oder Tenofoviridisoproxil, werden Emtricitabin und Tenofovir breit im gesamten Körper verteilt. Die Bindung von Emtricitabin an humane Plasmaproteine lag im Konzentrationsbereich von 0,02 – 200 µg/ml in vitro konzentrationsunabhängig bei < 4 %. In vitro betrug die Proteinbindung von Tenofovir in einem Konzentrationsbereich zwischen 0,01 und 25 µg/ml weniger als 0,7 % bei Plasmaproteinen bzw. 7,2 % bei Serumproteinen.

Biotransformation

Emtricitabin wird nur in geringem Umfang metabolisiert. Die Biotransformation von Emtricitabin umfasst die Oxidation des Thiol-Anteils zu 3'-Sulfoxid-Diastereomeren (ca. 9 % der Dosis) sowie die Konjugation mit Glucuronsäure zum 2'-O-Glucuronid (ca. 4 % der Dosis).

In-vitro-Untersuchungen haben gezeigt, dass weder Tenofoviridisoproxil noch Tenofovir ein Substrat für CYP450-Enzyme sind. 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'-Diphospho-Glucuronosyltransferase.

Elimination

Emtricitabin wird primär über die Nieren eliminiert, wobei die Dosis vollständig mit dem Urin (etwa 86 %) und der Fäzes (etwa 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 von Emtricitabin bei etwa 10 Stunden.

Tenofovir wird primär über die Nieren eliminiert, sowohl durch Filtration als auch durch das aktive tubuläre Transportsystem, wobei nach intravenöser Anwendung etwa Patienten ist vergleichbar. 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

Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil-ratiopharm[®]

200 mg/245 mg Filmtabletten

ratiopharm

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 mit Emtricitabin oder Tenofovir bei älteren Patienten (im Alter von über 65 Jahren) durchgeführt.

Geschlecht

Die Pharmakokinetik von Emtricitabin und Tenofovir bei männlichen und weiblichen Patienten ist vergleichbar.

Ethnische Zugehörigkeit

Es wurden keine klinisch wichtigen pharmakokinetischen Unterschiede aufgrund 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 der Kombination aus Emtricitabin und Tenofoviridisoproxil bei Kindern und Jugendlichen (im Alter von unter 18 Jahren) durchgeführt. Die Pharmakokinetik von Tenofovir im Steady state wurde bei 8 HIV-1-infizierten jugendlichen Patienten (im Alter von 12 bis < 18 Jahren) mit einem Körpergewicht ≥ 35 kg und bei 23 HIV-1-infizierten Kindern im Alter von 2 bis < 12 Jahren untersucht. Diese Patienten erhielten orale Tagesdosen von 245 mg Tenofoviridisoproxil oder 6,5 mg/kg Körpergewicht Tenofoviridisoproxil bis zu einer maximalen Dosis von 245 mg. Die hierdurch erreichte Tenofovir-Exposition war ähnlich der Exposition, die bei Erwachsenen mit einmal täglich 245 mg Tenofoviridisoproxil erreicht wurde. Es wurden keine pharmakokinetischen Studien mit Tenofoviridisoproxil bei Kindern unter 2 Jahren durchgeführt. Im Allgemeinen ähnelt die Pharmakokinetik von Emtricitabin bei Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen (im Alter von 4 Monaten bis zu 18 Jahren) der von Erwachsenen.

Nierenfunktionsstörung

Es liegen nur begrenzte pharmakokinetische Daten zur gleichzeitigen Anwendung von Emtricitabin und Tenofovir als separate Arzneimittel oder als Kombination aus Emtricitabin und Tenofoviridisoproxil 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 Patienten mit unterschiedlich schweren Nierenfunktionsstörungen bestimmt. Der Schweregrad der Nierenfunktionsstörung wurde anhand der Kreatinin-Clearance (Cl_{Cr}) zu Beginn bestimmt (normale Nierenfunktion bei $Cl_{Cr} > 80$ ml/min, leichte Nierenfunktionsstörung bei $Cl_{Cr} = 50 - 79$ ml/min, mittelgradige Nierenfunktionsstörung bei $Cl_{Cr} = 30 - 49$ ml/min und schwere Nierenfunktionsstörung bei $Cl_{Cr} = 10 - 29$ ml/min). Die mittlere Exposition (% Variationskoeffizient) gegenüber Emtricitabin stieg von 12 $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ (25 %) bei Probanden mit normaler Nierenfunktion auf 20 $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ (6 %) bei Patienten mit einer leichten Nierenfunktionsstörung, auf 25 $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ (23 %) bei Patienten mit einer mittelgradigen Nierenfunktionsstörung und auf 34 $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ (6 %) bei Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung.

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

Es ist zu erwarten, dass das verlängerte Dosierungsintervall der Kombination aus Emtricitabin und Tenofoviridisoproxil bei HIV-1-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 ng \cdot h/ml (29 %).

Zur Untersuchung der Sicherheit, antiviralen Wirksamkeit und Pharmakokinetik von Tenofoviridisoproxil in Kombination mit Emtricitabin bei HIV-infizierten Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung wurde eine kleine klinische Studie durchgeführt. Eine Untergruppe von Patienten mit einem Kreatinin-Clearance-Ausgangswert zwischen 50 und 60 ml/min, die eine einmal täglich Dosierung erhielten, zeigte einen 2 – 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 Pharmakokinetik der Kombination aus Emtricitabin und Tenofoviridisoproxil wurde nicht bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung geprüft. Die Pharmakokinetik von Emtricitabin wurde bei nicht HBV-infizierten Probanden mit unterschiedlich schwerer Leberinsuffizienz nicht untersucht. Im Allgemeinen entsprach die Pharmakokinetik von Emtricitabin bei HBV-infizierten Probanden der bei gesunden Probanden und bei HIV-infizierten Probanden.

Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil-ratiopharm[®]

200 mg/245 mg Filmtabletten

ratiopharm

Tenofovirdisoproxil wurde als Einzeldosis von 245 mg bei nicht-HIV-infizierten Patienten 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 ng/ml (34,8 %) und die $AUC_{0-\infty}$ betrug 2.050 ng · h/ml (50,8 %). Bei Probanden mit einer mittelgradigen Leberfunktionsstörung lag C_{\max} bei 289 ng/ml (46,0 %) und die $AUC_{0-\infty}$ bei 2.310 ng · h/ml (43,5 %). Bei Probanden mit einer schweren Leberfunktionsstörung lag C_{\max} bei 305 ng/ml (24,8 %) und die $AUC_{0-\infty}$ bei 2.740 ng · h/ml (44,0 %).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Tenofovirdisoproxil: Präklinische Studien zur Sicherheitspharmakologie von Tenofovirdisoproxil lassen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Daten aus Studien an Ratten, Hunden und Affen zur Toxizität bei wiederholter Gabe nach Exposition über oder im humantherapeutischen Bereich, die als möglicherweise relevant für die klinische Anwendung zu bewerten sind, schließen Nieren- und Knochentoxizität sowie eine Abnahme der Serumphosphat-Konzentration ein. Knochentoxizität wurde in Form von Osteomalazie (Affen) und verringerter Knochenmineraldichte (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 deuteten 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 einer extrem hohen Dosis an Mäusen. Es ist unwahrscheinlich, dass dies für den Menschen relevant ist.

Studien zur Reproduktionstoxizität an Ratten und Kaninchen zeigten keine Auswirkungen auf Fortpflanzungs-, Fertilitäts-, Schwangerschafts- oder fetale Parameter. In peri- und postnatalen Studien zur Toxizität mit Tenofovirdisoproxil waren allerdings bei maternaltoxischen Dosen die Lebensfähigkeit und das Gewicht der Jungtiere verringert.

Kombination von Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil:

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mannitol
Mikrokristalline Cellulose
Niedrig substituierte Hyprolose
Hypromellose
Natriumstearylfumarat

Tablettenfilm

Poly(vinylalkohol)
Titandioxid
Macrogol 3350
Talkum
Indigocarmin-Aluminiumsalz
Eisen(III)-hydroxid-oxid $\times H_2O$

Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil-ratiopharm[®]

200 mg/245 mg Filmtabletten

ratiopharm

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Blisterpackung: 2 Jahre

HDPE-Flasche: 2 Jahre

Haltbarkeit nach Anbruch

HDPE-Flasche

60 Tage nach Anbruch der Flasche.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Blisterpackungen: Nicht über 30 °C lagern. In der Originalblisterpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen

OPA/Alu/PVC – Aluminium-Blisterpackung OPA/Alu/PE + Trockenmittel – Alu/PE-Blisterpackung

Packungsgrößen zu 30, 30(30 × 1) und 90 Filmtabletten

HDPE-Flaschen mit kindergesichertem Verschluss

Weißer, undurchsichtiger, dickwandiger HDPE-Flasche zu 100 ml mit 38 mm Polypropylen(PP)-Verschluss und Behältnis mit 3 g Trockenmittel.

Packungsgrößen zu 30, 90 (3 Flaschen mit 30), Mehrfachpackungen mit 90 (3 Packungen mit 30) Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH

Graf-Arco-Str. 3

89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

94619.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 30. September 2016

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 4. Februar 2021

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2025

Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil-ratiopharm[®]
200 mg/245 mg Filmtabletten

ratiopharm

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig