

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil
AL 600 mg/200 mg/245 mg Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Filmtablette enthält 600 mg Efavirenz, 200 mg Emtricitabin und 245 mg Tenofovirdisoproxil als Tenofovirdisoproxilsuccinat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette

Pinkfarbene, kapselförmige, beidseitig flache Filmtablette mit den Abmessungen 11 mm x 22 mm.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil AL ist eine Fixkombination aus Efavirenz, Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil. Es wird zur Behandlung von Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und darüber mit HIV-1-Infektion (Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1) angewendet, die unter ihrer derzeitigen antiretroviralen Kombinationstherapie seit mehr als drei Monaten virus-supprimiert sind mit Plasmakonzentrationen der HIV-1-RNA <50 Kopien/ml. Bei den Patienten darf es unter einer früheren antiretroviralen Therapie nicht zu einem virologischen Versagen gekommen sein. Es muss bekannt sein, dass vor Beginn der initialen antiretroviralen Therapie keine Virusstämme mit Mutationen vorhanden waren, die zu signifikanten Resistenzen gegen einen der drei Wirkstoffe von Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil AL führen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Der Beleg des Nutzens der Fixkombination von Efavirenz, Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil ist in erster Linie durch 48-Wochen-Daten aus einer klinischen Studie belegt, in der Patienten mit stabiler Virussuppression unter einer antiretroviralen Kombinationstherapie auf die Fixkombination von Efavirenz, Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil umgestellt wurden (siehe Abschnitt 5.1). Zur Anwendung der Fixkombination von Efavirenz, Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil bei nicht vorbehandelten und bei intensiv vorbehandelten Patienten liegen derzeit keine Daten aus klinischen Studien vor.

Es liegen keine Daten zur Kombination von Efavirenz, Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil und anderen antiretroviralen Wirkstoffen vor.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Therapie sollte nur durch einen Arzt eingeleitet werden, der in der Behandlung der HIV-Infektion erfahren ist.

Dosierung

Erwachsene

Die empfohlene Dosis Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil AL ist eine Tablette einmal täglich oral.

Wenn ein Patient die Einnahme von Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil AL um

bis zu 12 Stunden gegenüber der gewohnten Einnahmezeit versäumt, sollte er die Einnahme so bald wie möglich nachholen und das gewohnte Einnahmeschema fortsetzen. Wenn ein Patient die Einnahme von Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil AL um mehr als 12 Stunden versäumt und es fast Zeit für die nächste Dosis ist, sollte er die versäumte Dosis nicht nachholen und einfach das gewohnte Einnahmeschema fortsetzen.

Wenn der Patient innerhalb von 1 Stunde nach der Einnahme von Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil AL erbricht, sollte er eine weitere Tablette einnehmen. Wenn der Patient später als 1 Stunde nach der Einnahme von Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil AL erbricht, ist keine weitere Dosis erforderlich.

Es wird empfohlen, dass Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil AL auf nüchternen Magen eingenommen wird, da eine gleichzeitige Nahrungsaufnahme zu erhöhter Efavirenz-Exposition und damit zu einem Anstieg der Häufigkeit von Nebenwirkungen führen kann (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Um die Verträglichkeit von Efavirenz im Hinblick auf ZNS-Nebenwirkungen zu verbessern, wird die Einnahme vor dem Schlafengehen empfohlen (siehe Abschnitt 4.8).

Es ist damit zu rechnen, dass die Exposition gegenüber Tenofovir (AUC) nach Einnahme von Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil AL auf nüchternen Magen um rund 30% geringer sein wird als nach Einnahme des Einzelwirkstoffs Tenofovirdisoproxil mit Nahrungsmitteln (siehe Abschnitt 5.2). Es liegen keine Daten zu den klinischen Auswirkungen der verminderten systemischen Verfügbarkeit vor. Bei virussupprimierten Patienten ist zu erwarten, dass diese Reduktion von begrenzter klinischer Relevanz ist (siehe Abschnitt 5.1).

Für den Fall, dass ein Absetzen der Therapie mit einem der Wirkstoffe von Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil AL angezeigt ist oder falls eine Dosisanpassung notwendig ist, stehen Efavirenz, Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil auch als Einzelpräparate zur Verfügung. Bitte beachten Sie in diesem Fall die Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels zu diesen Arzneimitteln.

Wenn die Behandlung mit Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil AL abgesetzt wird, ist die lange Halbwertszeit von Efavirenz (siehe Abschnitt 5.2) ebenso zu bedenken wie die lange intrazelluläre Halbwertszeit von Emtricitabin und Tenofovir. Aufgrund von großen Unterschieden von Patient zu Patient bei diesen Parametern und Bedenken hinsichtlich einer Resistenzentwicklung sind die aktuellen Leitlinien für die HIV-Therapie zu Rate zu ziehen; ebenso ist auch der Grund des Therapieabbruchs zu berücksichtigen.

Dosisanpassung: Wird Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil AL in Kombination mit Rifampicin bei Patienten, die 50 kg oder mehr wiegen, angewendet, so kann eine zusätzliche Gabe von 200 mg Efavirenz pro Tag (800 mg insgesamt) in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil AL sollte bei älteren Patienten mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Nierenfunktionsstörung

Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil AL wird nicht empfohlen bei Patienten mit einer mittelgradigen oder schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance <50 ml/min), weil bei dieser Patientengruppe eine Anpassung des Dosierungsintervalls von Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil erforderlich ist, die mit der Kombinationstablette nicht erreicht werden kann (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Leberfunktionsstörung

Die Pharmakokinetik der Fixkombination Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen nicht untersucht. Patienten mit leichter Lebererkrankung (Klasse A nach Child-Pugh-Turcotte [CPT]) können die normale empfohlene Dosis Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil AL erhalten (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2). Diese Patienten müssen sorgfältig auf Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Efavirenz, vor allem auf ZNS-Symptome, überwacht werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Wenn Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil AL bei Patienten, die mit HIV und HBV koinfiziert sind, abgesetzt wird, sollten diese Patienten engmaschig auf Anzeichen einer Exazerbation der Hepatitis hin überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit der Fixkombination Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil bei Kindern im Alter von unter 18 Jahren ist nicht erwiesen (siehe Abschnitt 5.2).

Art der Anwendung

Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil AL Filmtabletten sollten einmal täglich unzerkaut mit Wasser eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

Schwere Leberschädigung (CPT-Klasse C) (siehe Abschnitt 5.2).

Gleichzeitige Anwendung mit Terfenadin, Astemizol, Cisaprid, Midazolam, Triazolam, Pimozid, Bepridil oder Mutterkorn-Alkaloiden (z.B. Ergotamin, Dihydroergotamin, Ergometrin und Methylergometrin). Efavirenz kann über seine Konkurrenz um Cytochrom P450 (CYP) 3A4 zur Hemmung des Metabolismus führen und schwerwiegende und/oder lebensbedrohliche Nebenwirkungen (z.B. Arrhythmien, verlängerte Sedierung oder Atemdepression) hervorrufen (siehe Abschnitt 4.5).

Gleichzeitige Anwendung mit Voriconazol. Efavirenz verringert die Voriconazol-Plasmakonzentration signifikant, während Voriconazol die Efavirenz-Plasmakonzentration signifikant erhöht. Da Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil AL ein Fixkombinationspräparat ist, kann die Efavirenz-

Dosis nicht verändert werden (siehe Abschnitt 4.5).

Gleichzeitige Anwendung mit pflanzlichen Zubereitungen, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, aufgrund des Risikos einer Verringerung der Plasmakonzentration und der klinischen Wirkung von Efavirenz (siehe Abschnitt 4.5).

Anwendung bei Patienten mit:

- einer familiären Anamnese mit plötzlichen Todesfällen oder mit angeborener Verlängerung des QTc-Intervalls im Elektrokardiogramm oder mit jeglichen anderen klinischen Zuständen, die bekanntermaßen das QTc-Intervall verlängern.
- symptomatischen Herzarrhythmien oder klinisch relevanter Bradykardie oder kongestiver Herzinsuffizienz, begleitet von reduzierter linksventrikulärer Auswurfraction in der Anamnese.
- schweren Störungen des Elektrolythaushalts, z.B. Hypokalämie oder Hypomagnesiämie.

Gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QTc-Intervall verlängern (proarrhythmisch). Zu diesen Arzneimitteln gehören:

- Antiarrhythmika der Klassen IA und III,
- Neuroleptika, Antidepressiva,
- bestimmte Antibiotika, einschließlich einigen Vertretern der folgenden Klassen: Makrolide, Fluorchinolone, Imidazol- und Triazol-Antimykotika
- bestimmte, nicht sedierende Antihistaminika (Terfenadin, Astemizol),
- Cisaprid,
- Flecainid,
- bestimmte Antimalariamittel,
- Methadon (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung
Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln

Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil AL darf als Fixkombination nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln angewendet werden, die seine Wirkstoffe Emtricitabin oder Tenofovirdisoproxil enthalten.

Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil AL sollte nicht gleichzeitig mit Arzneimitteln angewendet werden, die Efavirenz enthalten, es sei denn, dies ist zur Dosisanpassung z.B. bei gleichzeitiger Anwendung von Rifampicin notwendig (siehe Abschnitt 4.2). Aufgrund der Ähnlichkeit mit Emtricitabin dürfen keine anderen Cytidin-Analoga wie Lamivudin gleichzeitig mit Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil AL angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5). Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil AL darf nicht gleichzeitig mit Adefovirdipivoxil oder mit Arzneimitteln, die Tenofovirafenamid enthalten, angewendet werden.

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

Die gleichzeitige Anwendung von Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil AL und Sofosbuvir/Velpatasvir bzw. Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir wird nicht empfohlen, da zu erwarten ist, dass die Plasmakonzentrationen von Velpatasvir und Voxilaprevir nach

der gleichzeitigen Anwendung von Efavirenz absinken, was zu einer verminderten therapeutischen Wirkung von Sofosbuvir/Velpatasvir bzw. Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir führt (siehe Abschnitt 4.5).

Es liegen keine Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit der Fixkombination Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil in Kombination mit anderen antiretroviralen Wirkstoffen vor.

Die gleichzeitige Anwendung von Ginkgo biloba-Extrakten wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Wechsel von einer PI-basierten antiretroviralen Therapie

Die derzeit verfügbaren Daten von Patienten mit PI-basierter antiretroviraler Therapie zeigen, dass ein Wechsel zur Fixkombination Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil zu einer Verminderung des Therapieansprechens führen kann (siehe Abschnitt 5.1). Diese Patienten müssen sorgfältig auf Anstiege der Viruslast und, da sich das Sicherheitsprofil von Efavirenz von dem der Proteaseinhibitoren unterscheidet, auf Nebenwirkungen überwacht werden.

Opportunistische Infektionen

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

HIV-Übertragung

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

Nahrungseffekte

Die Einnahme von Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil AL mit Nahrungsmitteln kann die Efavirenz-Exposition erhöhen (siehe Abschnitt 5.2) und zu einem Anstieg in der Häufigkeit von Nebenwirkungen führen (siehe Abschnitt 4.8). Es wird empfohlen, Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil AL auf nüchternen Magen, vorzugsweise vor dem Schlafengehen, einzunehmen.

Lebererkrankung

Die Pharmakokinetik, Sicherheit und Wirksamkeit der Fixkombination Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil wurden nicht bei Patienten mit vorbestehenden relevanten Leberfunktionsstörungen geprüft (siehe Abschnitt 5.2). Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil AL ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (siehe Abschnitt 4.3) kontraindiziert und wird für Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung nicht empfohlen. Da Efavirenz vor allem durch das CYP-System metabolisiert wird, ist bei der Anwendung von Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil AL bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung Vorsicht geboten. Diese Patienten müssen sorgfältig auf Ne-

benwirkungen im Zusammenhang mit Efavirenz, vor allem auf ZNS-Symptome, überwacht werden. Zur Beurteilung ihrer Lebererkrankung sollten in regelmäßigen Abständen Laboruntersuchungen durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten mit vorbestehenden Leberfunktionsstörungen, einschließlich chronisch aktiver Hepatitis, zeigen während einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) häufiger Veränderungen der Leberwerte und müssen gemäß üblicher Praxis überwacht werden. Bei Hinweisen auf eine Verschlimmerung der Lebererkrankung oder einem dauerhaften Anstieg der Serumtransaminasen auf mehr als das 5-Fache der Obergrenze des Normbereichs muss der Nutzen der Fortsetzung der Therapie mit Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil AL gegenüber den möglichen Risiken einer signifikanten Lebertoxizität abgewogen werden. Bei solchen Patienten muss eine Unterbrechung oder ein Abbruch der Therapie erwogen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Patienten, die andere mit Lebertoxizität assoziierte Arzneimittel erhalten, wird außerdem die Überwachung der Leberenzyme empfohlen.

Leberreaktionen

Es gibt Berichte nach Marktzulassung über Lebersversagen auch bei Patienten ohne vorbestehende Lebererkrankung oder andere erkennbare Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.8). Eine Überwachung der Leberenzyme sollte bei allen Patienten unabhängig von einer vorbestehenden Leberfunktionsstörung oder anderen Risikofaktoren in Betracht gezogen werden.

HIV-infizierte Patienten mit Hepatitis-B (HBV)- oder Hepatitis-C (HCV)-Koinfektion

Patienten mit chronischer Hepatitis B oder C, die eine ART erhalten, weisen ein erhöhtes Risiko für das Auftreten schwerwiegender, möglicherweise letal verlaufender hepatischer Nebenwirkungen auf.

Für eine optimale Behandlung der HIV-Infektion bei Patienten mit HBV-Koinfektion sollten Ärzte die aktuellen HIV-Therapieleitlinien beachten.

Bitte beachten Sie bei einer gleichzeitigen antiviralen Therapie einer Hepatitis B oder C auch die jeweilige Zusammenfassung der Merkmale dieser Arzneimittel.

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit der Fixkombination Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil bei der Therapie der chronischen HBV-Infektion wurde nicht untersucht. In pharmakodynamischen Studien haben Emtricitabin und Tenofovir einzeln und in Kombination eine Aktivität gegen HBV gezeigt (siehe Abschnitt 5.1). Begrenzte klinische Erfahrungen deuten darauf hin, dass Emtricitabin und Tenofovir eine Aktivität gegen HBV aufweisen, wenn sie im Rahmen einer antiretroviralen Kombinationstherapie zur Kontrolle der HIV-Infektion angewendet werden. Das Absetzen der Therapie mit Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil AL bei Patienten mit einer HIV-Infektion und einer HBV-Koinfektion kann mit schweren akuten Exazerbationen der

Hepatitis assoziiert sein. Patienten mit einer HIV-Infektion und einer HBV-Koinfektion, bei denen Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil AL abgesetzt wird, müssen mindestens vier Monate nach Beendigung der Behandlung mit Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil AL sorgfältig klinisch und durch Laboruntersuchungen überwacht werden. Eine erneute Hepatitis-B-Therapie kann erforderlich sein. Bei Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung oder Zirrhose wird ein Behandlungsabbruch nicht empfohlen, da eine Exazerbation nach Behandlungsende zu einer Dekompensation führen kann.

QTc-Verlängerung

Bei der Anwendung von Efavirenz (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1) wurde eine QTc-Verlängerung beobachtet. Für Patienten mit einem erhöhten Risiko für Torsade de Pointes oder Patienten, die Arzneimittel mit einem bekannten Risiko für Torsade de Pointes einnehmen, sind Alternativen für Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil AL in Erwägung zu ziehen.

Psychiatrische Symptome

Über psychiatrische Nebenwirkungen ist bei Patienten berichtet worden, die mit Efavirenz behandelt wurden. Bei Patienten mit psychiatrischen Störungen in der Anamnese scheint ein größeres Risiko für schwere psychiatrische Nebenwirkungen zu bestehen. Insbesondere waren schwere Depressionen häufiger bei Patienten mit Depressionen in der Anamnese. Es liegen auch Berichte aus der Zeit nach der Marktzulassung zu schwerer Depression, Tod durch Suizid, Wahnvorstellungen, psychotischen Störungen und Katatonie vor. Die Patienten müssen darauf hingewiesen werden, dass sie beim Auftreten von Symptomen wie schwerer Depression, Psychose oder Suizidgedanken sofort ihren Arzt kontaktieren sollten, um die Möglichkeit zu prüfen, ob diese Symptome auf die Anwendung von Efavirenz zurückzuführen sind, und wenn ja, ob die Risiken der Therapiefortsetzung den Nutzen überwiegen (siehe Abschnitt 4.8).

ZNS-Symptome

Bei Patienten, die in klinischen Studien täglich 600 mg Efavirenz erhielten, wurden häufig unter anderem Schwindelgefühl, Schlaflosigkeit, Schläfrigkeit, Konzentrationsstörungen und abnormes Träumen beobachtet. Schwindel trat auch in klinischen Studien mit Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil auf. In Studien mit Emtricitabin wurde zudem über Kopfschmerzen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Gewöhnlich treten Efavirenz-assoziierte ZNS-Symptome während der ersten ein oder zwei Tage der Therapie auf und verschwinden im Allgemeinen nach den ersten zwei bis vier Wochen. Die Patienten sollten darüber informiert werden, dass sich diese gängigen Symptome, wenn sie überhaupt auftreten, wahrscheinlich mit fortgesetzter Therapie bessern und nicht auf ein anschließendes Auftreten der weniger häufigen psychiatrischen Symptome hinweisen.

Anfälle

Bei mit Efavirenz behandelten Patienten sind Krampfanfälle beobachtet worden, im Allgemeinen bei Patienten mit bekannter Anfallsanamnese. Bei Patienten, die gleichzeitig

ein hauptsächlich über die Leber metabolisiertes Antikonvulsivum wie z.B. Phenytoin, Carbamazepin oder Phenobarbital erhalten, kann eine periodische Überwachung der Plasmaspiegel erforderlich sein. In einer Arzneimittel-Interaktionsstudie wurden die Plasmakonzentrationen von Carbamazepin bei gleichzeitiger Anwendung von Carbamazepin und Efavirenz gesenkt (siehe Abschnitt 4.5). Vorsicht ist bei allen Patienten mit Anfällen in der Anamnese geboten.

Nierenfunktionsstörung

Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil AL wird für Patienten mit mittelgradiger bis schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 50 ml/min) nicht empfohlen, da bei dieser Patientengruppe eine Anpassung der Dosierung von Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil erforderlich ist, die mit der Kombinationstablette nicht erreicht werden kann (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2). Bei gleichzeitiger oder vor kurzem erfolgter Behandlung mit einem nephrotoxischen Arzneimittel ist die Einnahme von Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil AL zu vermeiden. Wenn die gleichzeitige Anwendung von Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil AL und nephrotoxischen Wirkstoffen (z.B. Aminoglykoside, Amphotericin B, Foscarnet, Ganciclovir, Pentamidin, Vancomycin, Cidofovir, Interleukin-2) unvermeidbar ist, muss die Nierenfunktion wöchentlich kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.5).

Bei Patienten mit Risikofaktoren für eine Nierenfunktionsstörung wurden unter der Behandlung mit Tenofovirdisoproxil AL Fälle von akutem Nierenversagen nach Beginn der Anwendung von hoch dosierten oder mehreren nicht-steroidalen antiinflammatorischen Arzneimitteln (NSAIDs) berichtet. Falls Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil AL gleichzeitig mit einem NSAID verabreicht wird, sollte die Nierenfunktion angemessen kontrolliert werden.

Nierenversagen, Nierenfunktionsstörungen, erhöhtes Kreatinin, Hypophosphatämie und proximale Tubulopathie (einschließlich Fanconi-Syndrom) wurden in der klinischen Praxis im Zusammenhang mit der Einnahme von Tenofovirdisoproxil berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Es wird empfohlen, die Kreatinin-Clearance bei allen Patienten vor Beginn der Therapie mit Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil AL zu berechnen und auch die Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance und Serumphosphat) bei Patienten ohne Risikofaktoren für eine Nierenfunktionsstörung nach 2 bis 4 Behandlungswochen, nach 3 Behandlungsmonaten und danach alle 3 bis 6 Monate zu überwachen. Bei Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung in der Anamnese und bei Patienten mit erhöhtem Risiko für eine Nierenfunktionsstörung ist eine häufigere Überwachung der Nierenfunktion erforderlich.

Bei allen Patienten mit einem Serumphosphat Spiegel < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) oder einer auf < 50 ml/min erniedrigten Kreatinin-Clearance, die Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil AL erhalten, sollte die Nierenfunktion innerhalb einer Woche erneut kontrolliert werden. Dabei sollte auch eine Be-

stimmung des Blutzuckers, der Kaliumkonzentration im Blut sowie der Glukosekonzentration im Urin erfolgen (siehe „Proximale Tubulopathie“ in Abschnitt 4.8). Da Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil AL ein Kombinationspräparat ist und die Dosierungsintervalle der einzelnen Wirkstoffe nicht verändert werden können, muss Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil AL abgesetzt werden, wenn eine Kreatinin-Clearance von < 50 ml/min bestätigt ist oder der Serumphosphat Spiegel auf < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l) gesunken ist. Für den Fall, dass die Nierenfunktion kontinuierlich abnimmt, ohne dass ein anderer erkennbarer Grund vorliegt, sollte ebenfalls eine Unterbrechung der Therapie mit Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil AL erwogen werden. Für den Fall, dass ein Absetzen der Therapie mit einem der Wirkstoffe von Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil AL angezeigt ist, stehen Efavirenz, Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil auch als Einzelpräparate zur Verfügung.

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).

Tenofovirdisoproxil kann außerdem ein Absinken der Knochenmineraldichte (BMD, bone mineral density) verursachen.

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

In anderen (prospektiven und Querschnitts-) Studien wurde das größte Absinken der BMD bei Patienten beobachtet, die Tenofovirdisoproxil im Rahmen einer Behandlung erhielten, die einen geboosterten Proteasehemmer beinhaltete. 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 und hohem Frakturrisiko alternative Behandlungen in Erwägung gezogen werden.

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

Hautreaktionen

Bei Anwendung der einzelnen Wirkstoffe der Fixkombination Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil sind leichte bis mittelgradige Exantheme beobachtet worden. Efavirenz-assoziierte Exantheme klangen unter Fortsetzung der Therapie im Allgemeinen wieder ab. Geeignete Antihistaminika und/oder Kortikosteroide können die Verträglichkeit erhöhen und den Rückgang des Exanthems beschleunigen. Ein schwerwiegendes Exanthem mit Blasenbildung, feuchter Abschuppung (Desquamation) oder Ulzeration der Haut wurde bei weniger als 1% der mit Efavirenz behandelten Patienten berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Inzidenz von Erythema multiforme oder Stevens-Johnson-Syndrom lag bei ca. 0,1%. Die Therapie mit Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil AL ist bei Auftreten eines schwerwiegenden Exanthems mit Blasenbildung, Abschuppung der Haut, Beteiligung der Schleimhaut oder Fieber abzusetzen. Die Erfahrungen mit Efavirenz bei Patienten, die andere antiretrovirale Wirkstoffe der NNRTI-Klasse abgesetzt haben, sind begrenzt. Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil AL wird nicht für Patienten empfohlen, bei denen während der Einnahme von NNRTI eine lebensbedrohliche Hautreaktion (z.B. Stevens-Johnson-Syndrom) auftrat.

Gewicht und metabolische Parameter

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

Mitochondriale Dysfunktion nach Exposition *in utero*

Nukleos(t)id-Analoga können die mitochondriale Funktion in unterschiedlichem 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 un-

kannter Ätiologie aufweist, berücksichtigt werden. Diese Erkenntnisse haben keinen Einfluss auf die derzeitigen nationalen Empfehlungen zur Anwendung der antiretroviralen Therapie bei schwangeren Frauen zur Prävention einer vertikalen HIV-Transmission.

Immun-Reaktivierungs-Syndrom

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer ART eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln, die zu schweren klinischen Verläufen oder Verschlechterung von Symptomen führt. Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn der ART beobachtet. Entsprechende Beispiele sind CMV-Retinitis, disseminierte und/oder lokalisierte mykobakterielle Infektionen und *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie. Jedes Entzündungssymptom ist zu bewerten und 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 auftreten; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten.

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.

Patienten mit HIV-1-Mutationen

Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil AL soll nicht bei Patienten angewendet werden, deren Viren eine K65R-, M184V/I- oder K103N-Mutation aufweisen (siehe Abschnitt 4.1 und 5.1).

Ältere Patienten

Die Anwendung der Fixkombination Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil bei Patienten über 65 Jahren wurde nicht untersucht. Da ältere Patienten häufiger eine eingeschränkte Leber- oder Nierenfunktion aufweisen, ist bei der Behandlung dieser Patientengruppe mit Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil AL Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.2).

Sonstige Bestandteile

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Da Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil AL Efavirenz, Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil enthält, können alle Wechsel-

wirkungen, die für die einzelnen Wirkstoffe ermittelt wurden, auch unter Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil AL auftreten. Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit diesen Wirkstoffen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil AL als Fixkombination sollte nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln angewendet werden, die die Wirkstoffe Emtricitabin oder Tenofovirdisoproxil enthalten. Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil AL sollte nicht gleichzeitig mit Arzneimitteln angewendet werden, die Efavirenz enthalten, es sei denn, dies ist zur Dosisanpassung z.B. bei gleichzeitiger Anwendung von Rifampicin notwendig (siehe Abschnitt 4.2). Aufgrund der Ähnlichkeit mit Emtricitabin sind gleichzeitig mit Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil AL keine anderen Cytidin-Analoga wie Lamivudin anzuwenden. Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil AL darf nicht gleichzeitig mit Adefovirdipivoxil oder mit Arzneimitteln, die Tenofoviralafenamid enthalten, angewendet werden.

Efavirenz ist ein *In-vivo*-Induktor von CYP3A4, CYP2B6 und UGT1A1. Substanzen, die Substrate für diese Enzyme sind, können bei gleichzeitiger Anwendung mit Efavirenz verminderte Plasmakonzentrationen aufweisen. Efavirenz kann CYP2C19 und CYP2C9 induzieren. Allerdings wurde *in vitro* auch eine Hemmung beobachtet, so dass der Gesamteffekt der gleichzeitigen Anwendung von Substraten dieser Enzyme unklar ist (siehe Abschnitt 5.2).

Die gleichzeitige Einnahme von Efavirenz mit Arzneimitteln (z.B. Ritonavir) oder Nahrungsmitteln (z.B. Grapefruitsaft), die die CYP3A4- oder CYP2B6-Aktivität hemmen, kann die Efavirenz-Exposition erhöhen. Substanzen oder pflanzliche Zubereitungen (z.B. *Ginkgo biloba*-Extrakte und Johanniskraut), die diese Enzyme induzieren, können zu einer verminderten Plasmakonzentration von Efavirenz führen. Die gleichzeitige Anwendung von Johanniskraut ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Die gleichzeitige Anwendung von *Ginkgo biloba*-Extrakten wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

In-vitro-Studien und klinische pharmakokinetische Wechselwirkungsstudien zeigen, dass das Risiko CYP-vermittelter Wechselwirkungen zwischen Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil und anderen Arzneimitteln gering ist.

Wechselwirkung mit dem Cannabinoid-Test

Efavirenz bindet nicht an Cannabinoid-Rezeptoren. Bei nicht-infizierten Probanden und HIV-infizierten Patienten, die Efavirenz erhielten, wurden basierend auf einigen Screening Assays falsch-positive Ergebnisse des Cannabinoid-Tests im Urin berichtet. In solchen Fällen werden Bestätigungstests durch spezifischere Methoden wie z.B. Gaschromatographie/Massenspektrometrie empfohlen.

Gegenanzeigen für die gleichzeitige Anwendung

Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil AL darf nicht gleichzeitig mit Terfenadin, Astemizol, Cisaprid, Midazolam, Triazolam,

Pimozid, Bepriidil oder Mutterkorn-Alkaloide (z.B. Ergotamin, Dihydroergotamin, Ergometrin und Methylergometrin) angewendet werden, da die Hemmung des Metabolismus dieser Arzneimittel zu schwerwiegenden, lebensbedrohlichen Ereignissen führen kann (siehe Abschnitt 4.3).

Voriconazol: Die gleichzeitige Anwendung von Standarddosen von Efavirenz und Voriconazol ist kontraindiziert. Da Efavirenz/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil AL ein Fixkombinationspräparat ist, kann die Efavirenz-Dosis nicht verändert werden; Voriconazol und Efavirenz/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil AL dürfen daher nicht gleichzeitig angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3 und Tabelle 1).

Johanniskraut (*Hypericum perforatum*): Die gleichzeitige Einnahme von Efavirenz/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil AL und Johanniskraut bzw. pflanzlichen Zubereitungen, die Johanniskraut enthalten, ist kontraindiziert. Der Plasmaspiegel von Efavirenz kann durch die gleichzeitige Anwendung von Johanniskraut verringert werden. Dies beruht auf der Induktion von Arzneimittel-verstoffwechelnden Enzymen und/oder Transportproteinen durch Johanniskraut. Wenn ein Patient bereits Johanniskraut ein-

nimmt, muss das Johanniskraut abgesetzt, die Viruslast überprüft und, wenn möglich, der Plasmaspiegel von Efavirenz bestimmt werden. Der Plasmaspiegel von Efavirenz kann nach Absetzen von Johanniskraut ansteigen. Die induzierende Wirkung von Johanniskraut kann nach Absetzen der Behandlung über mindestens 2 Wochen anhalten (siehe Abschnitt 4.3).

QT-verlängernde Arzneimittel: Die gleichzeitige Anwendung von Efavirenz/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil AL mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QTc-Intervall verlängern und zu Torsade de Pointes führen könnten, wie Antiarrhythmika der Klassen IA und III, Neuroleptika und Antidepressiva, bestimmte Antibiotika, darunter einige Vertreter der folgenden Klassen: Makrolide, Fluorchinolone, Imidazol- und Triazol-Antimykotika, bestimmte nicht-sedierende Antihistaminika (Terfenadin, Astemizol), Cisaprid, Flecainid, bestimmte Antimalariamittel und Methadon (siehe Abschnitt 4.3), ist kontraindiziert.

Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen
Atazanavir/Ritonavir: Es liegen keine ausreichenden Daten vor, um eine Dosierungsempfehlung für Atazanavir/Ritonavir in Kombination mit Efavirenz/Emtricitabin/Tenofo-

viridisoproxil AL zu geben. Die gleichzeitige Anwendung von Atazanavir/Ritonavir und Efavirenz/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil AL wird daher nicht empfohlen (siehe Tabelle 1).

Didanosin: Die gleichzeitige Einnahme von Efavirenz/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil AL und Didanosin wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 und Tabelle 1).

Sofosbuvir/Velpatasvir und Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir: Die gleichzeitige Anwendung von Efavirenz/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil AL und Sofosbuvir/Velpatasvir bzw. Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 und Tabelle 1).

Renal ausgeschiedene Arzneimittel: Da Emtricitabin und Tenofovir hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden werden, kann die gleichzeitige Anwendung von Efavirenz/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil AL und Arzneimitteln, die die Nierenfunktion beeinträchtigen oder die um die aktive tubuläre Sekretion konkurrieren (z.B. Cidofovir), zu einer Erhöhung der Serumkonzentrationen von Emtricitabin, Tenofovir und/oder den gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln führen.

Tabelle 1: Wechselwirkungen zwischen Efavirenz/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil AL 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 Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil AL (Efavirenz 600 mg, Emtricitabin 200 mg, Tenofoviridisoproxil 245 mg) |
|---|--|--|
| ANTIINFJEKTIVA | | |
| HIV-antivirale 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) Die gleichzeitige Anwendung von Atazanavir/Ritonavir und Tenofovir führte zu einer erhöhten Tenofovir-Exposition. Höhere Tenofovir-Konzentrationen könnten Tenofovir-assoziierte unerwünschte Ereignisse, darunter Nierenfunktionsstörungen, verstärken. | Die gleichzeitige Anwendung von Atazanavir/Ritonavir und Efavirenz/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil AL wird nicht empfohlen. |
| Atazanavir/Ritonavir/Efavirenz (400 mg q.d./100 mg q.d./600 mg q.d., jeweils mit Nahrungsmitteln eingenommen) | Atazanavir (abends eingenommen): AUC: ↔* (↓ 9% bis ↑ 10%) C _{max} : ↑ 17%* (↑ 8 bis ↑ 27) C _{min} : ↓ 42%* (↓ 31 bis ↓ 51) | |
| Atazanavir/Ritonavir/Efavirenz (400 mg q.d./200 mg q.d./600 mg q.d., jeweils mit Nahrungsmitteln eingenommen) | Atazanavir (abends eingenommen): AUC: ↔** (↓ 10% bis ↑ 26%) C _{max} : ↔** (↓ 5% bis ↑ 26%) C _{min} : ↑ 12%** (↓ 16 bis ↑ 49) (Induktion von CYP3A4) * Im Vergleich mit Atazanavir 300 mg/Ritonavir 100 mg q.d. am Abend ohne Efavirenz. Diese Abnahme der Atazanavir C _{min} könnte einen negativen Einfluss auf die Wirksamkeit von Atazanavir haben. ** gestützt auf historische Daten. Die gleichzeitige Anwendung von Efavirenz mit Atazanavir/Ritonavir wird nicht empfohlen. | |
| Atazanavir/Ritonavir/Emtricitabin | Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. | |

Fortsetzung Tabelle 1

| 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 Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil AL (Efavirenz 600 mg, Emtricitabin 200 mg, Tenofovirdisoproxil 245 mg) |
|--|---|--|
| Darunavir/Ritonavir/Efavirenz (300 mg b.i.d./100 mg b.i.d./600 mg q.d.) * weniger als die empfohlenen Dosierungen; ähnliche Ergebnisse werden mit den empfohlenen Dosierungen erwartet. | Darunavir: AUC: ↓ 13% C_{min} : ↓ 31% C_{max} : ↓ 15% (Induktion von CYP3A4) Efavirenz: AUC: ↑ 21% C_{min} : ↑ 17% C_{max} : ↑ 15% (Hemmung von CYP3A4) | Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil AL in Kombination mit Darunavir/Ritonavir 800/100 mg einmal täglich kann zu einer suboptimalen C_{min} von Darunavir führen. Wenn Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil AL in Kombination mit Darunavir/Ritonavir angewendet wird, sollte das Therapieschema Darunavir/Ritonavir 600/100 mg zweimal täglich angewendet werden. Darunavir/Ritonavir sollte mit Vorsicht in Kombination mit Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil AL angewendet werden. Siehe Ritonavir weiter unten. Eine Überwachung der Nierenfunktion kann angezeigt sein, insbesondere bei Patienten mit einer systemischen oder renalen Grunderkrankung oder bei Patienten, die nephrotoxische Wirkstoffe einnehmen. |
| Darunavir/Ritonavir/Tenofovirdisoproxil (300 mg b.i.d./100 mg b.i.d./245 mg q.d.) * weniger als die empfohlene Dosis | Darunavir: AUC: ↔ C_{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 22% C_{min} : ↑ 37% | |
| Darunavir/Ritonavir/Emtricitabin | Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. Aufgrund der unterschiedlichen Eliminationswege sind keine Wechselwirkungen zu erwarten. | |
| Fosamprenavir/Ritonavir/Efavirenz (700 mg b.i.d./100 mg b.i.d./600 mg q.d.) | Keine klinisch relevanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen. | Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil AL und Fosamprenavir/Ritonavir können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden. Siehe Ritonavir weiter unten. |
| Fosamprenavir/Ritonavir/Emtricitabin | Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. | |
| Fosamprenavir/Ritonavir/Tenofovirdisoproxil | Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. | |
| Indinavir/Efavirenz (800 mg q8h/200 mg q.d.) | Efavirenz: AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Indinavir: AUC: ↓ 31% (↓ 8 bis ↓ 47) C_{min} : ↓ 40% Eine ähnliche Reduktion der Indinavirexposition wurde beobachtet, wenn Indinavir 1.000 mg q8h mit Efavirenz 600 mg q.d. gegeben wurde (Induktion von CYP3A4). Für die gleichzeitige Anwendung von Efavirenz und niedrig dosiertem Ritonavir in Kombination mit einem Proteasehemmer wird auf den nachstehenden Abschnitt über Ritonavir verwiesen. | Es liegen keine ausreichenden Daten vor, um eine Dosierungsempfehlung für eine Anwendung von Indinavir in Kombination mit der Fixkombination Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil zu geben. Da die klinische Bedeutung von erniedrigten Indinavir-Konzentrationen nicht bekannt ist, sollte das Ausmaß dieser beobachteten pharmakokinetischen Interaktion berücksichtigt werden, wenn ein Therapieschema gewählt wird, das sowohl Indinavir als auch den Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil AL-Wirkstoff Efavirenz enthält. |
| Indinavir/Emtricitabin (800 mg q8h/200 mg q.d.) | Indinavir: AUC: ↔ C_{max} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max} : ↔ | |
| Indinavir/Tenofovirdisoproxil (800 mg q8h/245 mg q.d.) | Indinavir: AUC: ↔ C_{max} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max} : ↔ | |

Fortsetzung auf Seite 7

Fortsetzung Tabelle 1

| 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 Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil AL (Efavirenz 600 mg, Emtricitabin 200 mg, Tenofovirdisoproxil 245 mg) |
|---|---|--|
| Lopinavir/Ritonavir/Tenofovirdisoproxil (400 mg b.i.d./100 mg b.i.d./245 mg q.d.) | Lopinavir/Ritonavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 32% (↑ 25 bis ↑ 38) C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51% (↑ 37 bis ↑ 66) Höhere Tenofovir-Konzentrationen könnten Tenofovir-assoziierte unerwünschte Ereignisse, darunter Nierenfunktionsstörungen, verstärken. | Es liegen keine ausreichenden Daten vor, um eine Dosierungsempfehlung für eine Anwendung von Lopinavir/Ritonavir zusammen mit der Fixkombination Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil zu geben. Die gleichzeitige Anwendung von Lopinavir/Ritonavir und Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil AL wird nicht empfohlen. |
| Lopinavir/Ritonavir Weichkapseln oder Lösung zum Einnehmen/Efavirenz Lopinavir/Ritonavir Tabletten/Efavirenz (400/100 mg b.i.d./600 mg q.d.) (500/125 mg b.i.d./600 mg q.d.) | Erhebliche Abnahme der Lopinavir-Exposition, die eine Dosisanpassung von Lopinavir/Ritonavir erforderlich macht. Bei Kombination mit Efavirenz und zwei NRTIs führte eine Dosis von 533/133 mg Lopinavir/Ritonavir (Weichkapseln) zweimal täglich zu vergleichbaren Lopinavir-Plasmakonzentrationen wie Lopinavir/Ritonavir (Weichkapseln) 400/100 mg zweimal täglich ohne Efavirenz (historische Daten). Lopinavir-Konzentration: ↓ 30–40% Lopinavir-Konzentrationen: ähnlich wie Lopinavir/Ritonavir 400/100 mg zweimal täglich ohne Efavirenz. In Kombination mit Efavirenz ist eine Dosisanpassung für Lopinavir/Ritonavir erforderlich. Für die gleichzeitige Anwendung von Efavirenz und niedrig dosiertem Ritonavir in Kombination mit einem Proteasehemmer wird auf den nachstehenden Abschnitt über Ritonavir verwiesen. | |
| Lopinavir/Ritonavir/Emtricitabin | Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. | |
| Ritonavir/Efavirenz (500 mg b.i.d./600 mg q.d.) | Ritonavir: Morgen-AUC: ↑ 18% (↑ 6 bis ↑ 33) Abend-AUC: ↔ Morgen-C _{max} : ↑ 24% (↑ 12 bis ↑ 38) Abend-C _{max} : ↔ Morgen-C _{min} : ↑ 42% (↑ 9 bis ↑ 86) Abend-C _{min} : ↑ 24% (↑ 3 bis ↑ 50) Efavirenz: AUC: ↑ 21% (↑ 10 bis ↑ 34) C _{max} : ↑ 14% (↑ 4 bis ↑ 26) C _{min} : ↑ 25% (↑ 7 bis ↑ 46) (Hemmung der CYP-vermittelten oxidativen Metabolisierung) Die Kombination aus Efavirenz und Ritonavir 500 mg oder 600 mg zweimal täglich erwies sich als nicht gut verträglich (unter anderem traten Schwindel, Übelkeit, Parästhesien und erhöhte Leberenzymwerte auf). Es liegen keine ausreichenden Daten zur Verträglichkeit von Efavirenz in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir (100 mg ein- oder zweimal täglich) vor. | Die gleichzeitige Anwendung von Ritonavir in einer Dosierung von 600 mg und Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil AL wird nicht empfohlen. Bei der Anwendung von Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil AL in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir ist die Möglichkeit zu bedenken, dass aufgrund der potenziellen pharmakodynamischen Interaktion vermehrt Efavirenz-assoziierte unerwünschte Ereignisse auftreten. |
| Ritonavir/Emtricitabin | Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. | |
| Ritonavir/Tenofovirdisoproxil | Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. | |

Fortsetzung auf Seite 8

Fortsetzung Tabelle 1

| 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 Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil AL (Efavirenz 600 mg, Emtricitabin 200 mg, Tenofovirdisoproxil 245 mg) |
|---|---|---|
| Saquinavir/Ritonavir/Efavirenz | Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. Für die gleichzeitige Anwendung von Efavirenz und niedrig dosiertem Ritonavir in Kombination mit einem Proteasehemmer wird auf den obigen Abschnitt über Ritonavir verwiesen. | Es liegen keine ausreichenden Daten vor, um eine Dosierungsempfehlung für eine Anwendung von Saquinavir/Ritonavir in Kombination mit der Fixkombination Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil zu geben. Die gleichzeitige Anwendung von Saquinavir/Ritonavir und Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil AL wird nicht empfohlen. Die Anwendung von Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil AL in Kombination mit Saquinavir als einzigem Proteasehemmer wird nicht empfohlen. |
| Saquinavir/Ritonavir/Tenofovirdisoproxil | Es gab keine klinisch relevanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen bei gleichzeitiger Anwendung von Tenofovirdisoproxil mit Ritonavir-geboostertem Saquinavir. | |
| Saquinavir/Ritonavir/Emtricitabin | Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. | |
| CCR5-Antagonist | | |
| Maraviroc/Efavirenz (100 mg b.i.d./600 mg q.d.) | Maraviroc: AUC _{12h} : ↓ 45% (↓ 38 bis ↓ 51) C _{max} : ↓ 51 % (↓ 37 bis ↓ 62) Die Konzentration von Efavirenz wurde nicht untersucht. Ein Effekt wird nicht erwartet. | Siehe Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, das Maraviroc enthält. |
| Maraviroc/Tenofovirdisoproxil (300 mg b.i.d./245 mg q.d.) | Maraviroc: AUC _{12h} : ↔ C _{max} : ↔ Die Konzentration von Tenofovir wurde nicht untersucht. Ein Effekt wird nicht erwartet. | |
| Maraviroc/Emtricitabin | Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. | |
| Integrase-Strangtransfer-Hemmer | | |
| Raltegravir/Efavirenz (400 mg Einzeldosis/-) | Raltegravir: AUC: ↓ 36% C _{12h} : ↓ 21% C _{max} : ↓ 36 % (Induktion von UGT1A1) | Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil AL und Raltegravir können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden. |
| Raltegravir/Tenofovirdisoproxil (400 mg b.i.d./-) | Raltegravir: AUC: ↑ 49% C _{12h} : ↑ 3% C _{max} : ↑ 64% (Mechanismus der Wechselwirkung unbekannt) Tenofovir: AUC: ↓ 10% C _{12h} : ↓ 13% C _{max} : ↓ 23% | |
| Raltegravir/Emtricitabin | Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. | |
| NRTIs und NNRTIs | | |
| NRTIs/Efavirenz | Spezifische Wechselwirkungsstudien mit Efavirenz und anderen NRTIs als Lamivudin, Zidovudin und Tenofovirdisoproxil wurden nicht durchgeführt. Klinisch relevante Wechselwirkungen wurden nicht beobachtet und sind nicht zu erwarten, da die NRTIs auf einem anderen Weg als Efavirenz metabolisiert werden und es deshalb unwahrscheinlich ist, dass sie um die gleichen metabolischen Enzyme und Ausscheidungswege konkurrieren. | Aufgrund der Ähnlichkeit von Lamivudin und Emtricitabin, einem Wirkstoff von Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil AL, darf Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil AL nicht gleichzeitig mit Lamivudin angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4). |
| NNRTIs/Efavirenz | Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. | Da die Anwendung von zwei NNRTIs sich hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit als nicht sinnvoll erwiesen hat, wird die gleichzeitige Anwendung von Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil AL und einem weiteren NNRTI nicht empfohlen. |

Fortsetzung auf Seite 9

Fortsetzung Tabelle 1

| 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 Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil AL (Efavirenz 600 mg, Emtricitabin 200 mg, Tenofovirdisoproxil 245 mg) |
|---|---|--|
| Didanosin/Tenofovirdisoproxil | Die gleichzeitige Anwendung von Tenofovirdisoproxil und Didanosin führt zu einem Anstieg der systemischen Exposition gegenüber Didanosin um 40–60%. | Die gleichzeitige Anwendung von Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil AL und Didanosin wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). |
| Didanosin/Efavirenz | Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. | Eine erhöhte systemische Exposition gegenüber Didanosin kann das Risiko für Didanosinbedingte Nebenwirkungen erhöhen. Selten wurde über Pankreatitis und Laktatazidose, die mitunter tödlich verlaufen, berichtet. Die gleichzeitige Anwendung von Tenofovirdisoproxil 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 Tenofovirdisoproxil 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. | |
| Hepatitis-C-antivirale Arzneimittel | | |
| Boceprevir/Efavirenz (800 mg q8h/600 mg q.d.) | Boceprevir: AUC: ↔ 19%* C _{max} : ↔ 8% C _{min} : ↓ 44% Efavirenz: AUC: ↔ 20% C _{max} : ↔ 11% (Induktion von CYP3A – Auswirkung auf Boceprevir) * 0–8 Stunden Keine Auswirkung (↔) entspricht einer Verringerung des zu erwartenden Mittelwerts von ≤20% oder einer Erhöhung des zu erwartenden Mittelwerts von ≤25%. | Die Plasma-Talspiegel von Boceprevir waren bei Einnahme mit Efavirenz, einem Bestandteil von Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil AL, verringert. Die klinische Bedeutung dieser beobachteten Verringerung der Boceprevir-Talspiegel wurde nicht direkt bewertet. |
| Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.) | Ledipasvir: AUC: ↓ 34% (↓ 41 to ↓ 25) C _{max} : ↓ 34% (↓ 41 to ↑ 25) C _{min} : ↓ 34% (↓ 43 to ↑ 24) Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ¹ : 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) | Keine Dosisanpassung empfohlen. Die erhöhte Tenofovir-Exposition könnte zu mit Tenofovirdisoproxil-assoziierten unerwünschten Ereignissen, darunter Nierenfunktionsstörungen, führen. Die Nierenfunktion muss engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4). |

Fortsetzung auf Seite 10

Fortsetzung Tabelle 1

| 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 Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil AL (Efavirenz 600 mg, Emtricitabin 200 mg, Tenofovirdisoproxil 245 mg) |
|---|--|---|
| <p>Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) +</p> <p>Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)</p> | <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38% (↑ 14 bis ↑ 67)</p> <p>GS-331007¹: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↓ 53% (↓ 61 bis ↓ 43) C_{max}: ↓ 47% (↓ 57 bis ↓ 36) C_{min}: ↓ 57% (↓ 64 bis ↓ 48)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 81% (↑ 68 bis ↑ 94) C_{max}: ↑ 77% (↑ 53 bis ↑ 104) C_{min}: ↑ 121% (↑ 100 bis ↑ 143)</p> | <p>Bei gleichzeitiger Anwendung der Fixkombination Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil und Sofosbuvir/Velpatasvir bzw. Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir ist davon auszugehen, dass die Plasmakonzentrationen von Velpatasvir und Voxilaprevir absinken. Die gleichzeitige Anwendung von Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil AL und Sofosbuvir/Velpatasvir bzw. Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).</p> |
| <p>Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)</p> | <p>Wechselwirkungen wurden nur für Sofosbuvir/Velpatasvir untersucht.</p> <p><i>Erwartet:</i> Voxilaprevir: ↓</p> | |
| <p>Sofosbuvir (400 mg q.d.) +</p> <p>Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)</p> | <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 19% (↓ 40 bis ↑ 10)</p> <p>GS-331007¹: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 23% (↓ 30 bis ↑ 16)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 25% (↑ 8 bis ↑ 45) C_{min}: ↔</p> | <p>Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil AL und Sofosbuvir können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.</p> |

Fortsetzung auf Seite 11

Fortsetzung Tabelle 1

| 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 Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil AL (Efavirenz 600 mg, Emtricitabin 200 mg, Tenofovirdisoproxil 245 mg) |
|---|---|--|
| Simeprevir/Efavirenz (150 mg q.d./600 mg q.d.) | Simeprevir: AUC: ↓ 71% (↓ 67 bis ↓ 74) C _{max} : ↓ 51% (↓ 46 bis ↓ 56) C _{min} : ↓ 91% (↓ 88 bis ↓ 92) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Keine Auswirkung (↔) entspricht einer Verringerung des zu erwartenden Mittelwerts von ≤20% oder einer Erhöhung des zu erwartenden Mittelwerts von ≤25%. (Induktion von CYP3A4) | Die gleichzeitige Anwendung von Simeprevir mit Efavirenz, einem Bestandteil von Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil AL, führte aufgrund der Induktion von CYP3A durch Efavirenz zu deutlich verringerten Plasmakonzentrationen von Simeprevir, was zum Verlust der therapeutischen Wirkung von Simeprevir führen kann. Die gleichzeitige Anwendung von Simeprevir mit Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil AL wird nicht empfohlen. |
| Simeprevir/Emtricitabin | Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. Klinisch relevante Interaktionen werden nicht erwartet, da Simeprevir und Emtricitabin über verschiedene Wege ausgeschieden werden. | |
| Simeprevir/Tenofovirdisoproxil (150 mg q.d./245 mg q.d.) | Simeprevir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Keine Auswirkung (↔) entspricht einer Verringerung des zu erwartenden Mittelwerts von ≤20% oder einer Erhöhung des zu erwartenden Mittelwerts von ≤25%. | |
| Antibiotika | | |
| Clarithromycin/Efavirenz (500 mg b.i.d./400 mg q.d.) | Clarithromycin: AUC: ↓ 39% (↓ 30 bis ↓ 46) C _{max} : ↓ 26% (↓ 15 bis ↓ 35) Clarithromycin 14-hydroxymetabolit: AUC: ↑ 34% (↑ 18 bis ↑ 53) C _{max} : ↑ 49% (↑ 32 bis ↑ 69) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11% (↑ 3 bis ↑ 19) (Induktion von CYP3A4) Exanthembildung bei 46% der nicht-infizierten Probanden bei gleichzeitiger Anwendung von Efavirenz und Clarithromycin. | Die klinische Relevanz dieser Plasmaspiegeländerungen von Clarithromycin ist nicht bekannt. Alternativen zu Clarithromycin (z. B. Azithromycin) können in Erwägung gezogen werden. Andere Makrolidantibiotika wie Erythromycin wurden in Kombination mit der Fixkombination Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil nicht untersucht. |
| Clarithromycin/Emtricitabin | Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. | |
| Clarithromycin/Tenofovirdisoproxil | Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. | |
| Antimykobakterielle Arzneimittel | | |
| Rifabutin/Efavirenz (300 mg q.d./600 mg q.d.) | Rifabutin: AUC: ↓ 38% (↓ 28 bis ↓ 47) C _{max} : ↓ 32% (↓ 15 bis ↓ 46) C _{min} : ↓ 45% (↓ 31 bis ↓ 56) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 12% (↓ 24 bis ↑ 1) (Induktion von CYP3A4) | In Kombination mit Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil AL sollte die tägliche Dosis von Rifabutin um 50% erhöht werden. Wird Rifabutin zwei- oder dreimal wöchentlich in Kombination mit Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil AL angewendet, ist eine Verdoppelung der Rifabutin-Dosis in Betracht zu ziehen. Diese Dosisanpassung ist klinisch nicht ausreichend untersucht worden. Individuelle Verträglichkeit und virologisches Ansprechen sollten bei Dosisanpassungen in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 5.2). |
| Rifabutin/Emtricitabin | Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. | |
| Rifabutin/Tenofovirdisoproxil | Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. | |

Fortsetzung auf Seite 12

Fortsetzung Tabelle 1

| 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 Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil AL (Efavirenz 600 mg, Emtricitabin 200 mg, Tenofovirdisoproxil 245 mg) |
|--|--|---|
| Rifampicin/Efavirenz (600 mg q.d./600 mg q.d.) | Efavirenz: AUC: ↓ 26% (↓ 15 bis ↓ 36) C _{max} : ↓ 20% (↓ 11 bis ↓ 28) C _{min} : ↓ 32% (↓ 15 bis ↓ 46) (Induktion von CYP3A4 und CYP2B6) | Bei Anwendung von Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil AL mit Rifampicin bei Patienten, die 50 kg oder mehr wiegen, kann die zusätzliche Gabe von 200 mg Efavirenz pro Tag (800 mg insgesamt) zu einer ähnlichen Efavirenzexposition führen wie die Einnahme der täglichen Efavirenzdosis von 600 mg ohne Rifampicin. Diese Dosisanpassung ist klinisch nicht ausreichend untersucht worden. Individuelle Verträglichkeit und virologisches Ansprechen sollten bei Dosisanpassungen in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 5.2). Eine Anpassung der Rifampicin-Dosis bei gleichzeitiger Gabe mit Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil AL wird nicht empfohlen. |
| Rifampicin/Tenofovirdisoproxil (600 mg q.d./245 mg q.d.) | Rifampicin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ | |
| Rifampicin/Emtricitabin | Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. | |
| Antimykotika | | |
| Itraconazol/Efavirenz (200 mg b.i.d./600 mg q.d.) | Itraconazol: AUC: ↓ 39% (↓ 21 bis ↓ 53) C _{max} : ↓ 37% (↓ 20 bis ↓ 51) C _{min} : ↓ 44% (↓ 27 bis ↓ 58) (verminderte Itraconazol-Konzentrationen: Induktion von CYP3A4) Hydroxyitraconazol: AUC: ↓ 37% (↓ 14 bis ↓ 55) C _{max} : ↓ 35% (↓ 12 bis ↓ 52) C _{min} : ↓ 43% (↓ 18 bis ↓ 60) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ | Da keine Dosisempfehlung für Itraconazol bei Anwendung mit Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil AL gemacht werden kann, sollte eine alternative antimykotische Therapie erwogen werden. |
| Itraconazol/Emtricitabin | Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. | |
| Itraconazol/Tenofovirdisoproxil | Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. | |
| Posaconazol/Efavirenz (–/400 mg q.d.) | Posaconazol: AUC: ↓ 50% C _{max} : ↓ 45% (Induktion von UDP-G) | Die gleichzeitige Anwendung von Posaconazol und Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil AL sollte vermieden werden, es sei denn, der Nutzen für den Patienten überwiegt die Risiken. |
| Posaconazol/Emtricitabin | Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. | |
| Posaconazol/Tenofovirdisoproxil | Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. | |
| Voriconazol/Efavirenz (200 mg b.i.d./400 mg q.d.) | Voriconazol: AUC: ↓ 77% C _{max} : ↓ 61% Efavirenz: AUC: ↑ 44% C _{max} : ↑ 38% (kompetitive Hemmung der oxidativen Metabolisierung) Die gleichzeitige Anwendung von Standarddosen von Efavirenz und Voriconazol ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). | Da Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil AL ein Fixkombinationspräparat ist, kann die Efavirenz-Dosis nicht verändert werden; Voriconazol und Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil AL dürfen daher nicht gleichzeitig angewendet werden. |
| Voriconazol/Emtricitabin | Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. | |
| Voriconazol/Tenofovirdisoproxil | Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. | |

Fortsetzung auf Seite 13

Fortsetzung Tabelle 1

| 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 Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil AL (Efavirenz 600 mg, Emtricitabin 200 mg, Tenofovirdisoproxil 245 mg) |
|--|---|---|
| Antimalariamittel | | |
| Artemether/Lumefantrin/Efavirenz (20/120 mg Tablette, 6 Dosen mit jeweils 4 Tabletten über 3 Tage/600 mg q.d.) | Artemether: AUC: ↓ 51% C _{max} : ↓ 21% Dihydroartemisinin (aktiver Metabolit): AUC: ↓ 46% C _{max} : ↓ 38% Lumefantrin: AUC: ↓ 21% C _{max} : ↔ Efavirenz: AUC: ↓ 17% C _{max} : ↔ (Induktion von CYP3A4) | Da verringerte Konzentrationen von Artemether, Dihydroartemisinin oder Lumefantrin zu einer verminderten Wirksamkeit gegen Malaria führen können, ist bei gleichzeitiger Anwendung von Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil AL mit Artemether/Lumefantrin Tabletten Vorsicht geboten. |
| Artemether/Lumefantrin/Emtricitabin | Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. | |
| Artemether/Lumefantrin/Tenofovirdisoproxil | Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. | |
| Atovaquon und Proguanilhydrochlorid/Efavirenz (250/100 mg Einzeldosis/600 mg q.d.) | Atovaquon: AUC: ↓ 75% (↓ 62 bis ↓ 84) C _{max} : ↓ 44% (↓ 20 bis ↓ 61) Proguanil: AUC: ↓ 43% (↓ 7 bis ↓ 65) C _{max} : ↔ | Die gleichzeitige Anwendung von Atovaquon/Proguanil mit Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil AL sollte vermieden werden. |
| Atovaquon und Proguanilhydrochlorid/Emtricitabin | Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. | |
| Atovaquon und Proguanilhydrochlorid/Tenofovirdisoproxil | Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. | |
| ANTI-KONVULSIVA | | |
| Carbamazepin/Efavirenz (400 mg q.d./600 mg q.d.) | Carbamazepin: AUC: ↓ 27% (↓ 20 bis ↓ 33) C _{max} : ↓ 20% (↓ 15 bis ↓ 24) C _{min} : ↓ 35% (↓ 24 bis ↓ 44) Efavirenz: AUC: ↓ 36% (↓ 32 bis ↓ 40) C _{max} : ↓ 21% (↓ 15 bis ↓ 26) C _{min} : ↓ 47% (↓ 41 bis ↓ 53) (verminderte Carbamazepin-Konzentration: CYP3A4-Induktion; verminderte Efavirenz-Konzentrationen: Induktion von CYP3A4 und CYP2B6) Die gleichzeitige Anwendung höherer Dosen von Efavirenz oder Carbamazepin ist nicht untersucht worden. | Für die Anwendung von Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil AL mit Carbamazepin kann keine Dosierungsempfehlung gegeben werden. Es sollte eine alternative antikonvulsive Therapie erwogen werden. Der Plasmaspiegel von Carbamazepin sollte periodisch überwacht werden. |
| Carbamazepin/Emtricitabin | Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. | |
| Carbamazepin/Tenofovirdisoproxil | Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. | |
| Phenytoin, Phenobarbital und andere Antikonvulsiva, die Substrate der CYP-Isozyme sind | Wechselwirkungen mit Efavirenz, Emtricitabin oder Tenofovirdisoproxil wurden nicht untersucht. Es besteht die Möglichkeit einer Senkung oder Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Phenytoin, Phenobarbital und anderen Antikonvulsiva, die Substrate der CYP-Isozyme sind, wenn sie gleichzeitig mit Efavirenz angewendet werden. | Bei gleichzeitiger Anwendung von Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil AL und einem Antikonvulsivum, das ein Substrat der CYP-Isozyme ist, sollte eine periodische Überwachung der Antikonvulsiva-Spiegel durchgeführt werden. |
| Valproinsäure/Efavirenz (250 mg b.i.d./600 mg q.d.) | Keine klinisch relevante Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Efavirenz. Es sind begrenzte Daten verfügbar, die darauf hinweisen, dass keine klinisch relevante Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Valproinsäure besteht. | Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil AL und Valproinsäure können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden. Die Patienten müssen zur Kontrolle von Anfällen überwacht werden. |
| Valproinsäure/Emtricitabin | Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. | |
| Valproinsäure/Tenofovirdisoproxil | Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. | |

Fortsetzung Tabelle 1

| 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 Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil AL (Efavirenz 600 mg, Emtricitabin 200 mg, Tenofovirdisoproxil 245 mg) |
|---|--|--|
| Vigabatrin/Efavirenz Gabapentin/Efavirenz | Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. Klinisch relevante Interaktionen werden nicht erwartet, da Vigabatrin und Gabapentin ausschließlich unverändert mit dem Urin ausgeschieden werden und es daher unwahrscheinlich ist, dass sie um dieselben metabolischen Enzymsysteme und Eliminationswege konkurrieren wie Efavirenz. | Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil AL und Vigabatrin oder Gabapentin können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden. |
| Vigabatrin/Emtricitabin Gabapentin/Emtricitabin | Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. | |
| Vigabatrin/Tenofovirdisoproxil Gabapentin/Tenofovirdisoproxil | Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. | |
| ANTIKOAGULANTIEN | | |
| Warfarin/Efavirenz Acenocoumarol/Efavirenz | Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. Die Plasmakonzentrationen und Wirkungen von Warfarin oder Acenocoumarol werden möglicherweise durch Efavirenz gesteigert oder verringert. | Bei gleichzeitiger Anwendung mit Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil AL kann eine Dosisanpassung von Warfarin oder Acenocoumarol erforderlich sein. |
| ANTIDEPRESSIVA | | |
| Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) | | |
| Sertralin/Efavirenz (50 mg q.d./600 mg q.d.) | Sertralin: AUC: ↓ 39% (↓ 27 bis ↓ 50) C _{max} : ↓ 29% (↓ 15 bis ↓ 40) C _{min} : ↓ 46% (↓ 31 bis ↓ 58) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11% (↑ 6 bis ↑ 16) C _{min} : ↔ (Induktion von CYP3A4) | Bei gleichzeitiger Anwendung mit Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil AL sollten sich Erhöhungen der Sertralin-Dosierung nach dem klinischen Ansprechen richten. |
| Sertralin/Emtricitabin | Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. | |
| Sertralin/Tenofovirdisoproxil | Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. | |
| Paroxetin/Efavirenz (20 mg q.d./600 mg q.d.) | Paroxetin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ | Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil AL und Paroxetin können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden. |
| Paroxetin/Emtricitabin | Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. | |
| Paroxetin/Tenofovirdisoproxil | Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. | |
| Fluoxetin/Efavirenz | Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. Da Fluoxetin ein mit Paroxetin vergleichbares metabolisches Profil hat, d.h. einen starken hemmenden Effekt auf CYP2D6, sind für Fluoxetin gleichfalls keine Wechselwirkungen zu erwarten. | Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil AL und Fluoxetin können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden. |
| Fluoxetin/Emtricitabin | Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. | |
| Fluoxetin/Tenofovirdisoproxil | Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. | |
| Norepinephrin- und Dopamin-Wiederaufnahmehemmer | | |
| Bupropion/Efavirenz [150 mg Einzeldosis (verzögerte Freisetzung)/ 600 mg q.d.] | Bupropion: AUC: ↓ 55% (↓ 48 bis ↓ 62) C _{max} : ↓ 34% (↓ 21 bis ↓ 47) Hydroxybupropion: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 50 (↑ 20 bis ↑ 80) (Induktion von CYP2B6) | Erhöhungen der Bupropiondosis sollten sich nach dem klinischen Ansprechen richten, jedoch sollte die empfohlene Maximaldosis von Bupropion nicht überschritten werden. Eine Dosisanpassung für Efavirenz ist nicht erforderlich. |
| Bupropion/Emtricitabin | Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. | |
| Bupropion/Tenofovirdisoproxil | Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. | |

Fortsetzung auf Seite 15

Fortsetzung Tabelle 1

| 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 Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil AL (Efavirenz 600 mg, Emtricitabin 200 mg, Tenofovirdisoproxil 245 mg) |
|--|---|---|
| KARDIOVASKULÄRE ARZNEIMITTEL | | |
| Kalziumkanalblocker | | |
| Diltiazem/Efavirenz (240 mg q.d./600 mg q.d.) | Diltiazem: AUC: ↓ 69% (↓ 55 bis ↓ 79) C _{max} : ↓ 60% (↓ 50 bis ↓ 68) C _{min} : ↓ 63% (↓ 44 bis ↓ 75) Desacetyldiltiazem: AUC: ↓ 75% (↓ 59 bis ↓ 84) C _{max} : ↓ 64% (↓ 57 bis ↓ 69) C _{min} : ↓ 62% (↓ 44 bis ↓ 75) N-monodesmethyldiltiazem: AUC: ↓ 37% (↓ 17 bis ↓ 52) C _{max} : ↓ 28% (↓ 7 bis ↓ 44) C _{min} : ↓ 37% (↓ 17 bis ↓ 52) Efavirenz: AUC: ↑ 11% (↑ 5 bis ↑ 18) C _{max} : ↑ 16% (↑ 6 bis ↑ 26) C _{min} : ↑ 13% (↑ 1 bis ↑ 26) (Induktion von CYP3A4) Der Anstieg der pharmakokinetischen Parameter von Efavirenz wird nicht als klinisch signifikant erachtet. | Bei gleichzeitiger Anwendung mit Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil AL sollten sich Dosisanpassungen von Diltiazem nach dem klinischen Ansprechen richten (siehe die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Diltiazem). |
| Diltiazem/Emtricitabin | Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. | |
| Diltiazem/Tenofovirdisoproxil | Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. | |
| Verapamil, Felodipin, Nifedipin und Nicardipin | Wechselwirkungen mit Efavirenz, Emtricitabin oder Tenofovirdisoproxil wurden nicht untersucht. Wenn Efavirenz gleichzeitig mit einem Kalziumkanalblocker angewendet wird, der ein Substrat des CYP3A4-Enzyms ist, ist eine Verringerung der Konzentration des Kalziumkanalblockers im Plasma möglich. | Bei gleichzeitiger Anwendung mit Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil AL sollten sich Dosisanpassungen von Kalziumkanalblockern nach dem klinischen Ansprechen richten (siehe die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für den Kalziumkanalblocker). |
| LIPIDSENKENDE ARZNEIMITTEL | | |
| HMG-CoA-Reduktasehemmer | | |
| Atorvastatin/Efavirenz (10 mg q.d./600 mg q.d.) | Atorvastatin: AUC: ↓ 43% (↓ 34 bis ↓ 50) C _{max} : ↓ 12% (↓ 1 bis ↓ 26) 2-Hydroxyatorvastatin: AUC: ↓ 35% (↓ 13 bis ↓ 40) C _{max} : ↓ 13% (↓ 0 bis ↓ 23) 4-Hydroxyatorvastatin: AUC: ↓ 4% (↓ 0 bis ↓ 31) C _{max} : ↓ 47% (↓ 9 bis ↓ 51) Aktive HMG-CoA-Reduktasehemmer insgesamt: AUC: ↓ 34% (↓ 21 bis ↓ 41) C _{max} : ↓ 20% (↓ 2 bis ↓ 26) | Die Cholesterinwerte sollten periodisch überwacht werden. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil AL können Dosisanpassungen von Atorvastatin notwendig werden (siehe Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für Atorvastatin). |
| Atorvastatin/Emtricitabin | Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. | |
| Atorvastatin/Tenofovirdisoproxil | Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. | |
| Pravastatin/Efavirenz (40 mg q.d./600 mg q.d.) | Pravastatin: AUC: ↓ 40% (↓ 26 bis ↓ 57) C _{max} : ↓ 18% (↓ 59 bis ↑ 12) | Die Cholesterinwerte sollten periodisch überwacht werden. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil AL können Dosisanpassungen von Pravastatin notwendig werden (siehe Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für Pravastatin). |
| Pravastatin/Emtricitabin | Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. | |
| Pravastatin/Tenofovirdisoproxil | Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. | |

Fortsetzung auf Seite 16

Fortsetzung Tabelle 1

| 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 Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil AL (Efavirenz 600 mg, Emtricitabin 200 mg, Tenofovirdisoproxil 245 mg) |
|--|---|---|
| Simvastatin/Efavirenz (40 mg q.d./600 mg q.d.) | Simvastatin: AUC: ↓ 69% (↓ 62 bis ↓ 73) C_{max} : ↓ 76% (↓ 63 bis ↓ 79) Simvastatinsäure: AUC: ↓ 58% (↓ 39 bis ↓ 68) C_{max} : ↓ 51% (↓ 32 bis ↓ 58) Aktive HMG-CoA-Reduktasehemmer insgesamt: AUC: ↓ 60% (↓ 52 bis ↓ 68) C_{max} : ↓ 62% (↓ 55 bis ↓ 78) (Induktion von CYP3A4) Die gleichzeitige Anwendung von Efavirenz mit Atorvastatin, Pravastatin oder Simvastatin beeinflusste die AUC oder die C_{max} -Werte von Efavirenz nicht. | Die Cholesterinwerte sollten periodisch überwacht werden. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil AL können Dosisanpassungen von Simvastatin notwendig werden (siehe Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für Simvastatin). |
| Simvastatin/Emtricitabin | Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. | |
| Simvastatin/Tenofovirdisoproxil | Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. | |
| Rosuvastatin/Efavirenz | Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. Rosuvastatin wird größtenteils unverändert über die Fäzes ausgeschieden, weshalb eine Wechselwirkung mit Efavirenz nicht erwartet wird. | Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil AL und Rosuvastatin können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden. |
| Rosuvastatin/Emtricitabin | Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. | |
| Rosuvastatin/Tenofovirdisoproxil | Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. | |
| HORMONELLE KONTRAZEPTIVA | | |
| Oral: Ethinylestradiol + Norgestimat/Efavirenz (0,035 mg + 0,25 mg q.d./600 mg q.d.) | Ethinylestradiol: AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↓ 8% (↑ 14 bis ↓ 25) Norelgestromin (aktiver Metabolit): AUC: ↓ 64% (↓ 62 bis ↓ 67) C_{max} : ↓ 46% (↓ 39 bis ↓ 52) C_{min} : ↓ 82% (↓ 79 bis ↓ 85) Levonorgestrel (aktiver Metabolit): AUC: ↓ 83% (↓ 79 bis ↓ 87) C_{max} : ↓ 80% (↓ 77 bis ↓ 83) C_{min} : ↓ 86% (↓ 80 bis ↓ 90) (Metabolismusinduktion) Efavirenz: keine klinisch relevanten Wechselwirkungen. Die klinische Signifikanz dieser Auswirkungen ist nicht bekannt. | Zusätzlich zu hormonellen Kontrazeptiva muss eine zuverlässige Barriere-Methode zur Verhütung angewendet werden (siehe Abschnitt 4.6). |
| Ethinylestradiol/Tenofovirdisoproxil (-/245 mg q.d.) | Ethinylestradiol: AUC: ↔ C_{max} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max} : ↔ | |
| Norgestimat/Ethinylestradiol/Emtricitabin | Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. | |

Fortsetzung auf Seite 17

Fortsetzung Tabelle 1

| 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 Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil AL (Efavirenz 600 mg, Emtricitabin 200 mg, Tenofovirdisoproxil 245 mg) |
|---|---|--|
| Injektion: Depomedroxyprogesteronacetat (DMPA)/ Efavirenz (150 mg i.m. Einzeldosis DMPA) | In einer dreimonatigen Wechselwirkungsstudie zeigten sich bei Patienten, die eine Efavirenz-haltige antiretrovirale Therapie erhielten, verglichen mit solchen, die keine antiretrovirale Therapie erhielten, keine signifikanten Unterschiede der pharmakokinetischen Parameter von MPA. Die Autoren einer anderen Studie kamen zu ähnlichen Resultaten, obwohl in dieser Studie die MPA-Plasmaspiegel eine höhere Variabilität aufwiesen. Entsprechend der Ovulationshemmung blieben in beiden Studien die Plasmaprogesteronspiegel für Patienten, die Efavirenz und DMPA erhielten, niedrig. | Aufgrund der begrenzten zur Verfügung stehenden Daten muss zusätzlich zu hormonellen Kontrazeptiva eine zuverlässige Barriere-Methode zur Verhütung angewendet werden (siehe Abschnitt 4.6). |
| DMPA/Tenofovirdisoproxil | Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. | |
| DMPA/Emtricitabin | Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. | |
| Implantat: Etonogestrel/Efavirenz | Eine verminderte Exposition von Etonogestrel kann erwartet werden (Induktion von CYP3A4). Nach Markteinführung gab es gelegentlich Berichte über das Versagen von Kontrazeptiva, die Etonogestrel enthielten, bei mit Efavirenz behandelten Patienten. | Zur Empfängnisverhütung muss eine zuverlässige Barriere-Methode zusätzlich zu hormonellen Kontrazeptiva angewendet werden (siehe Abschnitt 4.6). |
| Etonogestrel/Tenofovirdisoproxil | Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. | |
| Etonogestrel/Emtricitabin | Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. | |
| IMMUNSUPPRESSIVA | | |
| Durch CYP3A4 metabolisierte Immunsuppressiva (z.B. Ciclosporin, Tacrolimus, Sirolimus)/Efavirenz | Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. ↓ Exposition des Immunsuppressivums kann erwartet werden (Induktion von CYP3A4). Es kann davon ausgegangen werden, dass diese Immunsuppressiva die Efavirenz-Exposition nicht beeinflussen. | Eine Dosisanpassung für das Immunsuppressivum kann nötig sein. Es wird eine engmaschige Überwachung der Konzentrationen des Immunsuppressivums über mindestens 2 Wochen (bis zum Erreichen stabiler Konzentrationen) empfohlen, wenn eine Behandlung mit Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil AL begonnen oder beendet wird. |
| Tacrolimus/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (0,1 mg/kg q.d./200 mg/245 mg q.d.) | Tacrolimus: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{24h} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{24h} : ↔ Tenofovirdisoproxil: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{24h} : ↔ | |

Fortsetzung auf Seite 18

Fortsetzung Tabelle 1

| 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 Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil AL (Efavirenz 600 mg, Emtricitabin 200 mg, Tenofovirdisoproxil 245 mg) |
|--|---|--|
| OPIOIDE | | |
| Methadon/Efavirenz (35 – 100 mg q.d./600 mg q.d.) | Methadon: AUC: ↓ 52% (↓ 33 bis ↓ 66) C _{max} : ↓ 45% (↓ 25 bis ↓ 59) (Induktion von CYP3A4) In einer Studie an HIV-Infizierten mit intravenösem Drogenkonsum bewirkte die gleichzeitige Anwendung von Efavirenz und Methadon einen Rückgang des Plasmaspiegels von Methadon sowie Opiat-Entzugsserscheinungen. Die Methadondosis wurde im Mittel um 22% erhöht, um die Entzugssymptome zu lindern. | Aufgrund des Risikos der QTc-Verlängerung ist die gleichzeitige Anwendung mit Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil AL zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.3). |
| Methadon/Tenofovirdisoproxil (40 – 110 mg q.d./245 mg q.d.) | Methadon: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ | |
| Methadon/Emtricitabin | Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. | |
| Buprenorphin/Naloxon/Efavirenz | Buprenorphin: AUC: ↓ 50% Norbuprenorphin: AUC: ↓ 71% Efavirenz: Keine klinisch relevanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen. | Trotz der Verringerung der Buprenorphin-Exposition zeigte kein Patient Entzugsserscheinungen. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil AL ist eine Dosisanpassung von Buprenorphin möglicherweise nicht erforderlich. |
| Buprenorphin/Naloxon/Emtricitabin | Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. | |
| Buprenorphin/Naloxon/Tenofovirdisoproxil | Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. | |

¹ Wichtigster zirkulierender Metabolit von Sofosbuvir.

Die Anwendung von Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil AL ist zu vermeiden bei gleichzeitiger oder vor kurzem erfolgter Behandlung mit einem nephrotoxischen Arzneimittel. Dazu gehören unter anderem: Aminoglykoside, Amphotericin B, Fosfarnet, Ganciclovir, Pentamidin, Vancomycin, Cidofovir oder Interleukin-2 (siehe Abschnitt 4.4).

Weitere Wechselwirkungen

Wechselwirkungen zwischen der Fixkombination Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil bzw. ihren einzelnen Wirkstoffen und anderen Arzneimitteln sind in Tabelle 1 aufgeführt, wobei „↑“ einen Anstieg bedeutet, „↓“ eine Abnahme, „↔“ keine Veränderung, „b.i.d.“ zweimal täglich, „q.d.“ einmal täglich und „q8h“ alle 8 Stunden. Wenn verfügbar, sind die 90%-Konfidenzintervalle in Klammern angegeben.

Studien, die mit anderen Arzneimitteln durchgeführt wurden

Die gleichzeitige Anwendung von Efavirenz mit Azithromycin, Cetirizin, Fosamprenavir/Ritonavir, Lorazepam, Nelfinavir, Zidovudin, Aluminium-/Magnesiumhydroxid-Antazida, Famotidin oder Fluconazol verursachte keine klinisch signifikanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen. Das Wechselwirkungspotenzial zwischen Efavirenz und an-

deren Azol-Antimykotika wie Ketoconazol ist nicht untersucht worden.

Die gleichzeitige Anwendung von Emtricitabin mit Stavudin, Zidovudin oder Famciclovir verursachte keine klinisch signifikanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen. Die gleichzeitige Anwendung von Tenofovirdisoproxil mit Emtricitabin, Nelfinavir oder Ribavirin verursachte ebenfalls keine klinisch signifikanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter (siehe nachstehend und Abschnitt 5.3)

Mit Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil AL behandelte Frauen sollten eine Schwangerschaft vermeiden. Frauen im gebärfähigen Alter sollten sich einem Schwangerschaftstest unterziehen, bevor sie die Therapie mit Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil AL beginnen.

Kontrazeption bei Männern und Frauen

Während der Behandlung mit Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil AL sollte in Kombination mit anderen empfängnisverhütenden Methoden (wie zum Beispiel oralen oder anderen hormonellen Kontrazeptiva,

siehe Abschnitt 4.5) immer eine Barriere-Methode angewendet werden.

Aufgrund der langen Halbwertszeit von Efavirenz werden geeignete Maßnahmen zur Empfängnisverhütung für einen Zeitraum von 12 Wochen nach Absetzen von Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil AL empfohlen.

Schwangerschaft

Efavirenz: Retrospektiv wurden sieben Fälle mit Befunden, die denen von Neuralrohrdefekten einschließlich Meningomyelozele entsprachen, berichtet. Dabei erhielten alle Mütter Efavirenz-haltige Therapien (davon ausgenommen Efavirenz-haltige fixe Dosiskombinationen) im ersten Trimenon. Zwei weitere Fälle (1 prospektiver und 1 retrospektiver) mit Neuralrohrdefekten (einschließlich Meningomyelozele) entsprechenden Befunden wurden nach Einnahme von fixen Dosiskombinationen aus Efavirenz, Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil berichtet. Ein Kausalzusammenhang dieser Fälle mit der Anwendung von Efavirenz in Bezug auf die genannten Defekte wurde nicht nachgewiesen. Da Neuralrohrdefekte während den ersten 4 Wochen der fetalen Entwicklung auftreten (zu der Zeit, in der sich das Neuralrohr schließt), betrifft dieses potenzielle Risiko Frauen, die während des ersten

Trimenons der Schwangerschaft gegenüber Efavirenz exponiert sind.

Bis Juli 2013 wurden dem Antiretroviral Pregnancy Registry (APR) prospektive Berichte von 904 Schwangerschaften gemeldet, während derer eine Exposition mit Efavirenz-haltigen Therapien im ersten Trimenon stattfand und die zu 766 Lebendgeburten führten. Bei einem Kind wurde ein Neuralrohrdefekt festgestellt und die Häufigkeit und das Verteilungsmuster anderer Geburtsfehler waren ähnlich denen, die bei mit nicht-Efavirenz-haltigen Therapien exponierten Kindern und HIV-negativen Kontrollen auftreten. Die Häufigkeit eines Neuralrohrdefekts in der Allgemeinbevölkerung liegt bei 0,5–1 Fällen pro 1.000 Lebendgeburten.

Bei Feten von mit Efavirenz behandelten Affen wurden Fehlbildungen beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

Tenofovirdisoproxil: In der Fachliteratur wurde gezeigt, dass eine Exposition gegenüber Tenofovirdisoproxil im dritten Trimester der Schwangerschaft das Risiko einer HBV-Übertragung von der Mutter auf das Kind verringert, wenn Müttern Tenofovirdisoproxil verabreicht wird, zusätzlich zur Verabreichung von Hepatitis B-Immunglobulin und einer Hepatitis B-Impfung bei den Säuglingen.

In drei kontrollierten klinischen Studien erhielten insgesamt 327 Schwangere mit chronischer HBV-Infektion einmal täglich Tenofovirdisoproxil (245 mg) ab der 28. bis 32. Schwangerschaftswoche durchgehend bis zu ein bis zwei Monate nach der Geburt; die Frauen und ihre Säuglinge wurden bis zu 12 Monate nach der Entbindung weiter beobachtet. Diese Daten ergaben keine Warnsignale bezüglich der Sicherheit.

Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil: Weitergehende Erfahrungen an schwangeren Frauen (zwischen 300–1.000 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).

Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil AL darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil aufgrund des klinischen Zustands der Frau erforderlich ist.

Stillzeit

Es wurde gezeigt, dass Efavirenz, Emtricitabin und Tenofovir in die Muttermilch übergehen. Es gibt nur ungenügende Informationen darüber, ob Efavirenz, Emtricitabin und Tenofovir Auswirkungen auf Neugeborene/Kinder haben.

Ein Risiko für das Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Daher sollte Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil AL während der Stillzeit nicht angewendet werden.

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

Fertilität

Daten am Menschen zum Einfluss der Fixkombination Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil auf die Fertilität sind nicht verfügbar. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf schädliche Wirkungen von Efavirenz, 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. Es ist jedoch sowohl im Zusammenhang mit Efavirenz als auch mit Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil über Schwindelgefühle berichtet worden. Efavirenz kann auch Konzentrationsstörungen und/oder Schläfrigkeit hervorrufen. Der Patient ist anzuweisen, bei Auftreten dieser Symptome von der Ausübung potenziell gefährlicher Tätigkeiten wie der Teilnahme am Straßenverkehr oder dem Bedienen von Maschinen abzusehen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Kombination von Efavirenz, Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil wurde bei 460 Patienten entweder als Fixkombinationstablette (Studie AI266073) oder als Kombination der Einzelarzneimittel (Studie GS-01-934) untersucht. Die Nebenwirkungen entsprachen im Allgemeinen denjenigen, die in vorausgegangenen Studien mit den einzelnen Wirkstoffen beobachtet worden sind. Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen bei Patienten, die bis zu 48 Wochen in der Studie AI266073 behandelt wurden und für die ein Zusammenhang mit der Fixkombination von Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil als möglich oder wahrscheinlich erachtet wurde, waren psychiatrische Erkrankungen (16%), Erkrankungen des Nervensystems (13%) und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (7%).

Es wurde über schwere Hautreaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom und Erythema multiforme, neuropsychiatrische Nebenwirkungen (einschließlich schwerer Depression, Tod durch Suizid, psychoseähnlicher Störungen und Krampfanfälle), schwere Leberreaktionen sowie Pankreatitis und Laktatazidose (mitunter tödlich) berichtet.

In seltenen Fällen wurde auch über Nierenfunktionsstörungen, Nierenversagen und gelegentliche Ereignisse proximaler renaler Tubulopathie (einschließlich Fanconi-Syndrom), manchmal mit nachfolgenden Knochenanomalien (selten als Ursache bei Frakturen), berichtet. Eine Überwachung der Nierenfunktion wird bei Patienten, die mit der Fixkombination von Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil behandelt werden, empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Das Absetzen der Therapie mit Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil AL bei Patienten mit einer HIV-Infektion und einer HBV-Koinfektion kann mit schweren akuten Exazerbationen der Hepatitis verbunden sein (siehe Abschnitt 4.4).

Die Einnahme von Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil AL mit Nahrungsmitteln

kann die Efavirenz-Exposition erhöhen und zu einem Anstieg der Häufigkeit von Nebenwirkungen führen (siehe Abschnitt 4.4 und 5.2).

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

In Tabelle 2 auf Seite 20 sind die in klinischen Studien und seit der Markteinführung beobachteten Nebenwirkungen, die unter der Fixkombination von Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil und den einzelnen Wirkstoffen während antiretroviraler Kombinationstherapien aufgetreten sind, geordnet nach Organsystem, Häufigkeit und dem Einzelwirkstoff/den Einzelwirkstoffen der Fixkombination von Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil, dem/denen die Nebenwirkungen zuzuordnen sind, aufgeführt. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Die Häufigkeiten sind definiert als sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/10 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100) oder selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000).

Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung der Fixkombination von Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil:

Meldungen zu innerhalb der Studie AI266073 (über 48 Wochen, n = 203) aufgetretenen Nebenwirkungen, die möglicherweise oder wahrscheinlich in Zusammenhang mit der Fixkombination von Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil standen, aber bisher nicht mit einem der einzelnen Wirkstoffe der Fixkombination von Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil assoziiert waren, umfassen:

Häufig:

- Anorexie.

Gelegentlich:

- Mundtrockenheit,
- zusammenhangsloses Sprechen,
- gesteigerter Appetit,
- verminderte Libido,
- Myalgie

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Ausschlag: In klinischen Studien mit Efavirenz traten Exantheme in der Regel in Form von leichten bis mittelschweren makulopapulösen Exanthenen auf, die sich innerhalb der ersten beiden Wochen der Therapie mit Efavirenz bildeten. Bei den meisten Patienten besserten sich diese Exantheme bei fortgesetzter Therapie mit Efavirenz innerhalb eines Monats. Bei den Patienten, die ihre Therapie mit Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil AL aufgrund eines Exanthems unterbrochen haben, kann die Behandlung wieder aufgenommen werden. Wenn die Behandlung mit Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil AL wieder aufgenommen wird, ist die Anwendung geeigneter Antihistaminika und/oder Kortikosteroide zu empfehlen.

Psychiatrische Symptome: Patienten mit psychiatrischen Störungen in der Anamnese scheinen ein größeres Risiko für die schweren psychiatrischen Nebenwirkungen zu haben, die in der Efavirenz-Spalte von Tabelle 2 aufgeführt sind.

Tabelle 2: Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Fixkombination von Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil, geordnet nach dem Wirkstoff/den Wirkstoffen, dem/denen die Nebenwirkungen zuzuordnen sind

| | Efavirenz | Emtricitabin | Tenofovirdisoproxil |
|---|---|---|--|
| <i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i> | | | |
| Häufig | | Neutropenie | |
| Gelegentlich | | Anämie ¹ | |
| <i>Erkrankungen des Immunsystems</i> | | | |
| Häufig | | Allergische Reaktion | |
| Gelegentlich | Überempfindlichkeit | | |
| <i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i> | | | |
| Sehr häufig | | | Hypophosphatämie ² |
| Häufig | Hypertriglyzeridämie ³ | Hyperglykämie, Hypertriglyzeridämie | |
| Gelegentlich | Hypercholesterinämie ³ | | Hypokaliämie ² |
| Selten | | | Laktatazidose |
| <i>Psychiatrische Erkrankungen</i> | | | |
| Häufig | Depression (bei 1,6% in schwerer Form) ³ , Angst ³ , abnorme Träume ³ , Schlaflosigkeit ³ | Abnorme Träume, Schlaflosigkeit | |
| Gelegentlich | Suizidversuch ³ , Suizidgedanken ³ , Psychose ³ , Manie ³ , Paranoia ³ , Halluzination ³ , euphorische Stimmung ³ , Affektlabilität ³ , Verwirrheitszustand ³ , Aggression ³ , Katatonie ³ | | |
| Selten | Vollzogener Suizid ^{3,4} , Wahnvorstellungen ^{3,4} , Neurose ^{3,4} | | |
| <i>Erkrankungen des Nervensystems</i> | | | |
| Sehr häufig | | Kopfschmerzen | Schwindel |
| Häufig | Kleinhirn-assoziierte Koordinations- und Gleichgewichtsstörungen ³ , Schläfrigkeit (2,0%) ³ , Kopfschmerzen (5,7%) ³ , Konzentrationsstörung (3,6%) ³ , Schwindel (8,5%) ³ | Schwindel | Kopfschmerzen |
| Gelegentlich | Krämpfe ³ , Amnesie ³ , abnormes Denken ³ , Ataxie ³ , Koordinationsstörungen ³ , Agitation ³ , Tremor | | |
| <i>Augenerkrankungen</i> | | | |
| Gelegentlich | Verschwommenes Sehen | | |
| <i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i> | | | |
| Gelegentlich | Tinnitus, Drehschwindel | | |
| <i>Gefäßerkrankungen</i> | | | |
| Gelegentlich | Plötzliches Erröten (Flushing) | | |
| <i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i> | | | |
| Sehr häufig | | Diarrhö, Übelkeit | Diarrhö, Erbrechen, Übelkeit |
| Häufig | Diarrhö, Erbrechen, Bauchschmerzen, Übelkeit | Erhöhte Amylasen, einschließlich erhöhter Pankreas-Amylase, erhöhte Serum-Lipase, Erbrechen, Bauchschmerzen, Dyspepsie | Bauchschmerzen, Bauchaufblähung, Flatulenz |
| Gelegentlich | Pankreatitis | | Pankreatitis |
| <i>Leber- und Gallenerkrankungen</i> | | | |
| Häufig | Erhöhte Aspartat-Aminotransferase (AST), erhöhte Alanin-Aminotransferase (ALT), erhöhte Gamma-Glutamyltransferase (GGT) | Erhöhte Serum-AST und/oder erhöhte Serum-ALT, Hyperbilirubinämie | Erhöhte Transaminasewerte |
| Gelegentlich | Akute Hepatitis | | |
| Selten | Leberversagen ^{3,4} | | Hepatosteatose, Hepatitis |
| <i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i> | | | |
| Sehr häufig | Exantheme (mittelschwer – schwer 11,6%, alle Schweregrade 18%) ³ | | Exantheme |
| Häufig | Juckreiz | Vesikulobullöses Exanthem, pustulöses Exanthem, makulopapulöses Exanthem, Exantheme, Juckreiz, Urtikaria, Verfärbung der Haut (verstärkte Pigmentierung) ¹ | |

Fortsetzung auf Seite 21

Fortsetzung Tabelle 2

| | Efavirenz | Emtricitabin | Tenofoviridisoproxil |
|---|---|------------------------|---|
| Gelegentlich | Stevens-Johnson- Syndrom, Erythema multiforme ³ , schweres Exanthem (< 1%) | Angioödem ⁴ | |
| Selten | Photoallergische Dermatitis | | Angioödem |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen | | | |
| Sehr häufig | | Erhöhte Kreatinkinase | |
| Gelegentlich | | | Rhabdomyolyse ² , Muskelschwäche ² |
| Selten | | | Osteomalazie (manifestiert sich als Knochenschmerzen und selten als Ursache bei Frakturen) ^{2, 4} , Myopathie ² |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | | | |
| Gelegentlich | | | Erhöhte Kreatininwerte, Proteinurie, proximale renale Tubulopathie einschließlich Fanconi-Syndrom |
| Selten | | | (Akutes oder chronisches) Nierenversagen, akute tubuläre Nekrose, Nephritis (einschließlich akuter interstitieller Nephritis) ⁴ , nephrogener Diabetes insipidus |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse | | | |
| Gelegentlich | Gynäkomastie | | |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | | | |
| Sehr häufig | | | Asthenie |
| Häufig | Müdigkeit | Schmerzen, Asthenie | |

¹ Bei pädiatrischen Patienten, die Emtricitabin einnahmen, kam es häufig zu Anämie und sehr häufig zu einer Verfärbung der Haut (verstärkte Pigmentierung).
² Diese Nebenwirkung kann infolge einer proximalen renalen Tubulopathie auftreten. Liegt diese Erkrankung nicht vor, wird Tenofoviridisoproxil nicht als Ursache betrachtet.
³ Einzelheiten siehe Abschnitt 4.8 Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen.
⁴ Diese Nebenwirkung wurde im Rahmen der Überwachung nach der Markteinführung entweder für Efavirenz, Emtricitabin oder Tenofoviridisoproxil gemeldet. Die Häufigkeitskategorie ist eine Schätzung anhand von statistischen Berechnungen, die auf der Gesamtzahl der Patienten basieren, die in klinischen Studien mit Efavirenz (n = 3.969) oder in randomisierten, kontrollierten klinischen Studien mit Emtricitabin (n = 1.563) oder in randomisierten, kontrollierten klinischen Studien und im Rahmen des Expanded Access Programms mit Tenofoviridisoproxil behandelt wurden (n = 7.319).

ZNS-Symptome: ZNS-Symptome treten häufig in Zusammenhang mit Efavirenz, einem der Wirkstoffe von Efavirenz/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil AL, auf. In kontrollierten klinischen Studien mit Efavirenz traten ZNS-Symptome von mittelschwerer bis schwerer Intensität bei 19% (schwere 2%) der Patienten auf und 2% der Patienten brachen die Therapie aufgrund von ZNS-Symptomen ab. ZNS-Symptome treten im Allgemeinen innerhalb der ersten beiden Therapietage mit Efavirenz auf und klingen in der Regel nach den ersten zwei bis vier Wochen ab. Sie können häufiger auftreten, wenn Efavirenz/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil AL zu den Mahlzeiten eingenommen wird. Dies kann auf erhöhte Plasmaspiegel von Efavirenz zurückzuführen sein (siehe Abschnitt 5.2). Die Einnahme vor dem Schlafengehen scheint hier die Verträglichkeit zu verbessern (siehe Abschnitt 4.2).

Leberversagen unter Efavirenz: Leberversagen, einschließlich Fälle bei Patienten ohne vorbestehende Lebererkrankung oder erkennbare Risikofaktoren, die nach der Marktzulassung berichtet wurden, war mitunter durch einen fulminanten Verlauf gekennzeichnet, der in einigen Fällen zur Transplantation oder zum Tod führte.

Nierenfunktionsstörungen: Da Efavirenz/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil AL Nieren-

schäden 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 Tenofoviridisoproxil ab oder verbesserte sich. Allerdings verbesserte sich bei einigen Patienten trotz des Absetzens von Tenofoviridisoproxil 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 Tenofoviridisoproxil zu einer unvollständigen Erholung der Nierenfunktion kommt (siehe Abschnitt 4.4).

Laktatazidose: Fälle von Laktatazidose wurden bei der Einnahme von Tenofoviridisoproxil 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 Tenofoviridisoproxilbehandlung eine schwere Laktatazidose zu bekommen, einschließlich tödlicher Verläufe.

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

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

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

Kinder und Jugendliche
 Die vorliegenden Sicherheitsdaten zu Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren sind unzureichend. Efavirenz/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil AL wird für diese Patientengruppe nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Sonstige besondere Patientengruppen

Ältere Patienten: Die Anwendung der Fixkombination Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil bei Patienten über 65 Jahren wurde nicht untersucht. Da ältere Patienten häufiger eine eingeschränkte Leber- oder Nierenfunktion aufweisen, ist bei der Behandlung dieser Patientengruppe mit Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil AL Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen: Da Tenofovirdisoproxil nierentoxisch wirken kann, wird eine engmaschige Überwachung der Nierenfunktion bei allen mit Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil AL behandelten Patienten mit einer leichten Nierenfunktionsstörung empfohlen (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.2).

HIV-Patienten mit HBV- oder HCV-Koinfektion: Nur eine begrenzte Anzahl von Patienten in der Studie GS-01-934 war mit HBV (n = 13) oder HCV (n = 26) koinfiziert. Das Nebenwirkungsprofil von Efavirenz, Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil bei HIV-infizierten Patienten mit HBV- oder HCV-Koinfektion 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 mit alleiniger HIV-Infektion.

Exazerbation der Hepatitis nach Absetzen der Behandlung: Bei HIV-infizierten Patienten mit HBV-Koinfektion können nach Absetzen der Behandlung klinische und laborchemische Zeichen einer Hepatitis auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

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

4.9 Überdosierung

Einige Patienten, die versehentlich zweimal täglich 600 mg Efavirenz einnahmen, haben über verstärkte ZNS-Symptome berichtet. Bei einem Patienten wurden unwillkürliche Muskelkontraktionen beobachtet.

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

Aktivkohle kann zur Entfernung von nicht absorbiertem Efavirenz mit eingesetzt werden. Es gibt kein spezifisches Antidot für eine Überdosierung mit Efavirenz. Aufgrund der starken Proteinbindung von Efavirenz ist es unwahrscheinlich, dass durch Dialyse

signifikante Mengen aus dem Blut entfernt werden können.

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: J05AR06

Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

Efavirenz ist ein NNRTI von HIV-1. Efavirenz ist ein nicht-kompetitiver Hemmer der Reversen Transkriptase (RT) von HIV-1 und hemmt nicht signifikant die RT des Humanen Immundefizienzvirus 2 (HIV-2) oder die zellulären Desoxyribonukleinsäure-(DNA-)Polymerasen α , β , γ oder δ . Bei Emtricitabin handelt es sich um ein Nukleosidanalogen von Cytidin. Tenofovirdisoproxil wird *in vivo* in Tenofovir umgewandelt, ein Nukleosidmonophosphat (Nukleotid)-Analogon von Adenosinmonophosphat.

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

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

Kardiale Elektrophysiologie

Die Wirkung von Efavirenz auf das QTc-Intervall wurde in einer offenen, positiv- und placebokontrollierten QT-Studie mit Crossover-Design und fixer Einzelsequenz in 3 Phasen und mit 3 Behandlungen an 58 gesunden Probanden, darunter besonders viele mit CYP2B6 Polymorphismen, untersucht. Die mittlere C_{max} von Efavirenz bei Teilnehmern mit CYP2B6 *6/*6 Genotyp nach Anwendung einer Tagesdosis von 600 mg über einen Zeitraum von 14 Tagen betrug das 2,25-Fache der mittleren C_{max} die bei Teilnehmern mit CYP2B6 *1/*1 Genotyp beobachtet wurde. Es wurde ein positiver Zusammenhang zwischen der Konzentration von Efavirenz und der QTc-Verlängerung beobachtet. Basierend auf dem Zusammenhang zwischen Konzentration und QTc beträgt die mittlere QTc-Verlängerung und die zugehörige Obergrenze des 90%igen Konfidenzintervall 8,7 ms und 11,3 ms bei Probanden mit CYP2B6 *6/*6 Genotyp nach der Anwendung einer täglichen Dosis von 600 mg über einen Zeitraum von 14 Tagen (siehe Abschnitt 4.5).

Antivirale Aktivität *in vitro*

Efavirenz zeigte antivirale Aktivität gegen die meisten non-B-Isolate (Subtypen A, AE, AG, C, D, F, G, J und N), hatte aber eine verringerte antivirale Aktivität gegen Viren der Gruppe O. Emtricitabin zeigte antivirale Aktivität gegen die HIV-1-Subtypen A, B, C, D, E, F und G. Tenofovir zeigte antivirale Aktivität gegen die HIV-1-Subtypen A, B, C, D, E, F, G und O. Sowohl Emtricitabin als auch Tenofovir zeigten stammspezifische Aktivität gegen HIV-2 und antivirale Aktivität gegen HBV.

Im Rahmen von Studien zur antiviralen Aktivität der kombinierten Anwendung von Efavirenz und Emtricitabin, Efavirenz und Tenofovir und von Emtricitabin und Tenofovir wurden *in vitro* additive bis synergistische antivirale Effekte beobachtet.

Resistenz

Resistenz gegenüber Efavirenz lässt sich *in vitro* selektieren und führte zu einzelnen oder multiplen Aminosäuresubstitutionen in der HIV-1-RT, darunter L100I, V108I, V179D und Y181C. Im Rahmen klinischer Studien mit Efavirenz erwies sich K103N als die am häufigsten beobachtete RT-Substitution in Virusisolaten von Patienten mit einem Wiederanstieg der Viruslast. Substitutionen an den RT-Positionen 98, 100, 101, 103, 138, 188, 190 oder 225 wurden ebenfalls beobachtet, aber mit geringerer Häufigkeit und oft nur zusammen mit K103N. Kreuzresistenzprofile für Efavirenz, Nevirapin und Delavirdin *in vitro* zeigten, dass die Substitution von K103N bei allen drei NNRTI zu einem Empfindlichkeitsverlust führt.

Das Potenzial für eine Kreuzresistenz zwischen Efavirenz und NRTI ist aufgrund der unterschiedlichen Bindungsorte am Zielenzym und des Wirkungsmechanismus gering. Das Potenzial für eine Kreuzresistenz zwischen Efavirenz und Proteasehemmern ist aufgrund der verschiedenen beteiligten Zielenzyme gering.

Resistenz gegenüber Emtricitabin oder Tenofovir ist *in vitro* und bei einigen HIV-1-infizierten Patienten beschrieben worden – bei Emtricitabin aufgrund der Entwicklung einer M184V- oder M184I-Substitution in der RT und bei Tenofovir aufgrund einer K65R-Substitution in der RT. Emtricitabin-resistente Viren mit der M184V/I-Mutation waren kreuzresistent gegenüber Lamivudin, blieben aber empfindlich gegenüber Didanosin, Stavudin, Tenofovir und Zidovudin. Die K65R-Mutation kann auch durch Abacavir oder Didanosin selektiert werden und vermindert die Empfindlichkeit gegenüber diesen Substanzen sowie gegenüber Lamivudin, Emtricitabin und Tenofovir. Die Anwendung von Tenofovirdisoproxil bei Patienten, deren HIV-1 eine K65R-Mutation zeigt, ist zu vermeiden. Sowohl bei der K65R- als auch bei der M184V/I-Mutation bleibt die Empfindlichkeit gegenüber Efavirenz unbeeinträchtigt. Außerdem wurde durch Tenofovir eine K70E-Substitution in der HIV-1-RT selektiert, was zu einer geringfügig verminderten Empfindlichkeit gegenüber Abacavir, Emtricitabin, Lamivudin und Tenofovir führt.

Patienten, bei denen HIV-1 drei oder mehr Thymidin-Analoga-assoziierte Mutationen (TAM) einschließlich einer M41L- oder einer

L210W-Substitution der RT aufwies, zeigten eine reduzierte Empfindlichkeit gegenüber Tenofovirdisoproxil.

Resistenzentwicklung in vivo (antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten): Im Rahmen einer nicht verblindeten, randomisierten klinischen Studie über 144 Wochen (GS-01-934), in der Efavirenz, Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil als Einzelpräparate (oder ab Woche 96 bis Woche 144 Efavirenz und die Fixkombination aus Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil) bei antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten untersucht wurde, wurde bei allen Patienten mit einem bestätigten HIV-RNA-Wert > 400 Kopien/ml in Woche 144 oder bei vorzeitigem Studienabbruch eine Genotypisierung der Plasma-HIV-1-Isolate durchgeführt (siehe Abschnitt *Klinische Erfahrungen*). Die Ergebnisse in Woche 144:

- Die M184V/I-Mutation wurde bei 2 von 19 (10,5%) analysierten Virusisolaten von Patienten aus der mit Efavirenz + Emtricitabin + Tenofovirdisoproxil behandelten Gruppe und bei 10 von 29 (34,5%) analysierten Virusisolaten aus der mit Efavirenz + Lamivudin/Zidovudin behandelten Gruppe nachgewiesen (p-Wert < 0,05, Exakter Test nach Fisher: Vergleich der Emtricitabin + Tenofovirdisoproxil-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 Efavirenz + Emtricitabin + Tenofovirdisoproxil-Gruppe und bei Viren von 21 von 29 (72%) Patienten der Efavirenz + Lamivudin/Zidovudin-Gruppe. Eine Zusammenfassung der Entwicklung von Resistenzmutationen zeigt Tabelle 3.

In der nicht verblindeten Verlängerungsphase der Studie GS-01-934, in der Patienten

die Fixkombination Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil auf nüchternen Magen erhielten, wurden drei weitere Fälle einer Resistenzentwicklung beobachtet. Alle drei Patienten hatten eine Fixkombination aus Lamivudin und Zidovudin plus Efavirenz über 144 Wochen erhalten und wurden dann auf die Fixkombination Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil umgestellt. Zwei Patienten mit bestätigtem virologischen Versagen entwickelten zu Woche 240 (96 Wochen Behandlung mit der Fixkombination Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil) und zu Woche 204 (60 Wochen Behandlung mit der Fixkombination Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil) Substitutionen, die mit einer Resistenz gegen Efavirenz (NNRTI) assoziiert sind, einschließlich der K103N-, V106W/I/M- und Y188Y/C-Substitution in der Reversen Transkriptase. Ein dritter Patient hatte bei Eintritt in die Verlängerungsphase mit der Fixkombination Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil vorbestehende Substitutionen, die mit einer Resistenz gegen Efavirenz (NNRTI) assoziiert sind, sowie die M184V-Substitution in der Reversen Transkriptase, die mit einer Resistenz gegen Emtricitabin assoziiert ist. Dieser Patient zeigte ein suboptimales virologisches Ansprechen und entwickelte zu Woche 180 (36 Wochen Behandlung mit der Fixkombination Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil) die NRTI-Resistenz-assoziierten Substitutionen K65K/R, S68N und K70K/E.

Bitte beachten Sie die Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels zu den Einzelwirkstoffen, um nähere Informationen zur Resistenzentwicklung *in vivo* bei diesen Arzneimitteln zu erhalten.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In einer nicht verblindeten, randomisierten klinischen Studie (GS-01-934) über 144 Wochen erhielten antiretroviral nicht vorbehandelte HIV-1-infizierte Patienten entweder einmal täglich eine Therapie mit Efavirenz, Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil oder zwei-

mal täglich eine Fixkombination aus Lamivudin und Zidovudin plus einmal täglich Efavirenz (bitte beachten Sie hierzu auch die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für die Fixkombination Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil). Patienten, die die 144-wöchige Behandlung in einem der Behandlungsarme der Studie GS-01-934 abgeschlossen hatten, konnten optional in eine nicht verblindete Verlängerungsphase der Studie mit der Fixkombination Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil, auf nüchternen Magen eingenommen, wechseln. Es liegen Daten von 286 auf die Fixkombination Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil umgestellten Patienten vor: 160 von ihnen waren zuvor mit Efavirenz, Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil behandelt worden, die anderen 126 hatten Lamivudin und Zidovudin (als Fixkombination) plus Efavirenz erhalten. Bei Patienten beider initialer Behandlungsgruppen, die anschließend in der nicht verblindeten Verlängerungsphase der Studie die Fixkombination Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil erhielten, wurden hohe Raten an Virussuppression aufrechterhalten. Nach 96 Wochen Behandlung mit der Fixkombination Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil blieb die Plasmakonzentration der HIV-1-RNA bei 82% der Patienten bei < 50 Kopien/ml; bei 85% blieb sie bei < 400 Kopien/ml (Intention-to-Treat-Analyse (ITT); Fehlende Daten = Versagen).

Studie A1266073 war eine nicht verblindete, randomisierte klinische Studie über 48 Wochen mit HIV-infizierten Patienten zum Vergleich der Wirksamkeit der Fixkombination Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil mit der Wirksamkeit einer antiretroviralen Therapie aus mindestens zwei Nucleosid- oder Nucleotid-Reverse-Transkriptase-Hemmern (NRTIs) und einem Proteasehemmer oder einem nicht-nucleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmer, jedoch nicht einer Therapie mit allen Wirkstoffen der Fixkombination (Efavirenz, Emtricitabin und Te-

Tabelle 3: Resistenzentwicklung bis Woche 144 der Studie GS-01-934

| | Efavirenz + Emtricitabin + Tenofovirdisoproxil (n = 244) | | Efavirenz + Lamivudin/Zidovudin (n = 243) | |
|--|---|---------|--|---------|
| Resistenzanalyse bis Woche 144 | 19 | | 31 | |
| Genotypisierungen während der Therapie | 19 | (100%) | 29 | (100%) |
| Efavirenz-Resistenz ¹ | 13 | (68%) | 21 | (72%) |
| K103N | 8 | (42%) | 18* | (62%) |
| K101E | 3 | (16%) | 3 | (10%) |
| G190A/S | 2 | (10,5%) | 4 | (14%) |
| Y188C/H | 1 | (5%) | 2 | (7%) |
| V108I | 1 | (5%) | 1 | (3%) |
| P225H | 0 | | 2 | (7%) |
| M184V/I | 2 | (10,5%) | 10* | (34,5%) |
| K65R | 0 | | 0 | |
| K70E | 0 | | 0 | |
| TAMs ² | 0 | | 2 | (7%) |

* p < 0,05; Exakter Test nach Fisher zum Vergleich aller Patienten des Efavirenz + Emtricitabin + Tenofovirdisoproxil-Arms mit denen des Efavirenz + Lamivudin/Zidovudin-Arms

¹ Weitere Efavirenz-Resistenz-Mutationen: A98G (n = 1), K103E (n = 1), V179D (n = 1), M230L (n = 1)

² Thymidin-Analoga-assoziierte Mutationen, z.B. D67N (n = 1) und K70R (n = 1)

Tabelle 4: 48-Wochen-Daten zur Wirksamkeit aus Studie AI266073, in der Patienten mit Virussuppression unter antiretroviraler Kombinationstherapie die Fixkombination Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil erhielten

| Endpunkt | Behandlungsgruppe | | Unterschied zwischen der Fixkombination Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil und der bisherigen Therapie (95%-KI) |
|---|--|---|---|
| | Fixkombination Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (N = 203) n/N (%) | Fortführung der bisherigen Therapie (N = 97) n/N (%) | |
| Patienten mit HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml | | | |
| PVR (KM) | 94,5% | 85,5% | 8,9% (-7,7% bis 25,6%) |
| F = Ausgeschlossen | 179/181 (98,9%) | 85/87 (97,7%) | 1,2% (-2,3% bis 6,7%) |
| F = Versagen | 179/203 (88,2%) | 85/97 (87,6%) | 0,5% (-7,0% bis 9,3%) |
| Modifizierte LOCF | 190/203 (93,6%) | 94/97 (96,9%) | -3,3% (-8,3% bis 2,7%) |
| Patienten mit HIV-1-RNA < 200 Kopien/ml | | | |
| PVR (KM) | 98,4% | 98,9% | -0,5% (-3,2% bis 2,2%) |
| F = Ausgeschlossen | 181/181 (100%) | 87/87 (100%) | 0% (-2,4% bis 4,2%) |
| F = Versagen | 181/203 (89,2%) | 87/97 (89,7%) | -0,5% (-7,6% bis 7,9%) |

PVR (KM): Pure virologic response (reine virologische Wirksamkeit), nach der Kaplan-Meier-Methode (KM) ermittelt

F: Fehlende Daten

Modifizierte LOCF: Post-hoc-Analyse, in der Patienten, die virologisch nicht ansprachen oder auf Grund von Nebenwirkungen abbrachen, als Therapieversager zählten; für andere Abbrecher wurde die Methode LOCF (last observation carried forward) angewendet.

nofovirdisoproxil). Die Fixkombination Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil wurde auf nüchternen Magen eingenommen (siehe Abschnitt 4.2). Bei den Patienten hatte zuvor noch keine andere antiretrovirale Therapie virologisch versagt, es waren keine HIV-1-Mutationen bekannt, die zu einer Resistenz gegen einen der drei Wirkstoffe in der Fixkombination Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil führen, und sie waren seit mindestens drei Monaten vor Studienbeginn virussupprimiert. Die Patienten wurden entweder auf die Fixkombination Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil umgestellt (n = 203) oder erhielten weiterhin ihre bisherige antiretrovirale Therapie (n = 97). Die 48-Wochen-Daten zeigten, dass bei den Patienten, die nach der Randomisierung auf die Fixkombination Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil umgestellt wurden, hohe Raten an Virussuppression, vergleichbar mit denjenigen bei der bisherigen Therapie, aufrechterhalten blieben (siehe Tabelle 4).

Bei getrennter Analyse beider Strata waren die Ansprechraten im Studienarm mit früherer PI-Therapie numerisch niedriger bei den Patienten, die auf die Fixkombination Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil umgestellt worden waren [PVR (Analyse der Sensitivität): 92,4% für Patienten unter der Fixkombination Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil gegenüber 94,0% für Patienten, die ihre bisherige Therapie fortführten

(SBR-Patienten); eine Differenz (95% CI) von -1,6% (-10,0%, 6,7%)]. Im früheren NNRTI-Arm betrug die Ansprechrate 98,9% für Patienten unter der Fixkombination Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil gegenüber 97,4% für SBR-Patienten; eine Differenz (95% CI) von 1,4% (-4,0%, 6,9%).

Ein ähnlicher Trend war in einer Subgruppenanalyse von vorbehandelten Patienten mit HIV-1-RNA < 75 Kopien/ml bei Studienbeginn aus einer retrospektiven Kohortenstudie (Datenerhebung über einen Zeitraum von 20 Monaten, siehe Tabelle 5) zu beobachten.

Zur Anwendung der Fixkombination Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil bei nicht vorbehandelten und bei intensiv vorbehandelten Patienten liegen derzeit keine Daten aus klinischen Studien vor. Es gibt keine klinischen Daten zur Fixkombination Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil bei Patienten mit virologischem Versagen nach antiretroviraler Initialtherapie oder mit der Fixkombination Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil in Kombination mit anderen antiretroviralen Wirkstoffen.

Patienten mit HIV- und HBV-Koinfektion
Begrenzte klinische Erfahrungen bei Patienten mit HIV- und HBV-Koinfektion weisen darauf hin, dass die Therapie mit Emtricitabin oder Tenofovirdisoproxil im Rahmen einer antiretroviralen Kombinationstherapie zur Kontrolle der HIV-Infektion auch zu einer

Senkung des HBV-DNA-Titers führt (Senkung um 3 log₁₀ bzw. Senkung um 4 bis 5 log₁₀) (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit der Fixkombination Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil bei Kindern im Alter von unter 18 Jahren ist nicht erwiesen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Um die Pharmakokinetik von Efavirenz, Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil bei getrennter Anwendung bei HIV-infizierten Patienten zu bestimmen, wurden die separaten Darreichungsformen von Efavirenz, Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil verwendet. Die Bioäquivalenz einer Filmtablette der Fixkombination Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil mit der kombinierten Anwendung einer Efavirenz-600-mg-Filmtablette plus einer Emtricitabin-200-mg-Hartkapsel plus einer Tenofovirdisoproxil-245-mg-Filmtablette nach einmaliger Anwendung bei nüchternen gesunden Probanden wurde im Rahmen der Studie GS-US-177-0105 ermittelt (siehe Tabelle 6 auf Seite 25).

Resorption

Bei HIV-infizierten Patienten wurde fünf Stunden nach Anwendung die maximale Plasmakonzentration von Efavirenz erreicht, die *Steady-state*-Plasmakonzentration innerhalb von 6 bis 7 Tagen. Bei 35 Patienten, die einmal täglich 600 mg Efavirenz erhielten, lag im *Steady State* die maximale Plas-

Tabelle 5: Erhalt der Pure Virologic Response (reine virologische Wirksamkeit) (Kaplan-Meier % (Standardfehler) [95%-KI]) in Woche 48 bei vorbehandelten Patienten mit HIV-1-RNA < 75 Kopien/ml bei Studienbeginn, deren Therapie auf die Fixkombination Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil umgestellt wurde, entsprechend der Art der vorherigen antiretroviralen Therapie (Kaiser-Permanente-Patientendatenbank)

| Vorbehandlung mit Wirkstoffen der Fixkombination Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (n = 299) | Vorbehandlung mit NNRTI-basierter Therapie (n = 104) | Vorbehandlung mit PI-basierter Therapie (n = 34) |
|---|--|--|
| 98,9% (0,6%) [96,8%, 99,7%] | 98,0% (1,4%) [92,3%, 99,5%] | 93,4% (4,5%) [76,2%, 98,3%] |

Tabelle 6: Zusammenfassung der pharmakokinetischen Daten aus Studie GS-US-177-0105

| Parameter | Efavirenz (n = 45) | | | Emtricitabin (n = 45) | | | Tenofovirdisoproxil (n = 45) | | |
|--|-----------------------|---------------------|-----------------------------|--------------------------|--------------------|-----------------------------|---------------------------------|-------------------|------------------------------|
| | Prüfung | Vergleich | GMR (%/o) (90%/o-KI) | Prüfung | Vergleich | GMR (%/o) (90%/o-KI) | Prüfung | Vergleich | GMR (%/o) (90%/o-KI) |
| C_{max} (ng/ml) | 2.264,3 (26,8) | 2.308,6 (30,3) | 98,79 (92,28, 105,76) | 2.130,6 (25,3) | 2.384,4 (20,4) | 88,84 (84,02, 93,94) | 325,1 (34,2) | 352,9 (29,6) | 91,46 (84,64, 98,83) |
| AUC_{0-last} (ng · h/ml) | 125.623,6 (25,7) | 132.795,7 (27,0) | 95,84 (90,73, 101,23) | 10.682,6 (18,1) | 10.874,4 (14,9) | 97,98 (94,90, 101,16) | 1.948,8 (32,9) | 1.969,0 (32,8) | 99,29 (91,02, 108,32) |
| AUC_{inf} (ng · h/ml) | 146.074,9 (33,1) | 155.518,6 (34,6) | 95,87 (89,63, 102,55) | 10.854,9 (17,9) | 11.054,3 (14,9) | 97,96 (94,86, 101,16) | 2.314,0 (29,2) | 2.319,4 (30,3) | 100,45 (93,22, 108,23) |
| T_{1/2} (h) | 180,6 (45,3) | 182,5 (38,3) | | 14,5 (53,8) | 14,6 (47,8) | | 18,9 (20,8) | 17,8 (22,6) | |

Prüfung: Einnahme einer einzelnen Fixkombinationstablette im Nüchternzustand

Vergleich: Einzeldosis von 600 mg Efavirenz als Tablette, 200 mg Emtricitabin als Kapsel und 245 mg Tenofovirdisoproxil als Tablette, eingenommen im Nüchternzustand

Die Angaben für Prüfung und Vergleich sind Mittelwerte (% Variationskoeffizient)

GMR = geometrische mittlere Rate auf Grundlage der adjustierten Mittelwerte; KI = Konfidenzintervall

makonzentration (C_{max}) bei 12,9 ± 3,7 µM (29%) (Mittelwert ± Standardabweichung SD [Variationskoeffizient CV in %]), die C_{min} bei 5,6 ± 3,2 µM (57%) und der AUC-Wert bei 184 ± 73 µM · h (40%).

Emtricitabin wird rasch resorbiert; die maximale Plasmakonzentration wird 1 bis 2 Stunden nach der Einnahme erreicht. Nach wiederholter oraler Anwendung von Emtricitabin bei 20 HIV-infizierten Patienten lag bei einem Dosierungsintervall von 24 Stunden im *Steady State* die C_{max} bei 1,8 ± 0,7 µg/ml (Mittelwert ± SD) (39% CV), die C_{min} bei 0,09 ± 0,07 µg/ml (80%) und die AUC bei 10,0 ± 3,1 µg · h/ml (31%).

Nach oraler Anwendung einer Einzeldosis von 245 mg Tenofovirdisoproxil bei HIV-infizierten Patienten im Nüchternzustand wurde die maximale Tenofovir-Konzentration innerhalb einer Stunde erreicht, die C_{max} und die AUC (Mittelwert ± SD) (% CV) betragen 296 ± 90 ng/ml (30%) bzw. 2.287 ± 685 ng · h/ml (30%). Die orale Bioverfügbarkeit von Tenofovir aus Tenofovirdisoproxil betrug nach Einnahme im Nüchternzustand rund 25%.

Nahrungseffekte

Die Fixkombination Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil ist nicht in Verbindung mit der Aufnahme von Nahrungsmitteln untersucht worden.

Nach Anwendung von Efavirenz-Kapseln in Verbindung mit einer fettreichen Mahlzeit stiegen die mittleren AUC- und C_{max}-Werte von Efavirenz um 28% bzw. 79% im Vergleich zur Einnahme im Nüchternzustand an. Die Einnahme von Tenofovirdisoproxil und Emtricitabin zu einer fettreichen oder einer leichten Mahlzeit bewirkte im Vergleich zur Einnahme auf nüchternen Magen einen Anstieg der mittleren AUC von Tenofovir um 43,6% bzw. 40,5% sowie einen Anstieg der C_{max} um 16% bzw. 13,5%, wobei die Emtricitabin-Exposition unverändert blieb.

Es wird empfohlen, dass Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil AL auf nüchternen

Magen eingenommen wird, da eine gleichzeitige Nahrungsaufnahme zu erhöhten Efavirenz-Konzentrationen und damit zu einem Anstieg der Häufigkeit von Nebenwirkungen führen kann (siehe Abschnitt 4.4 und 4.8). Es ist anzunehmen, dass die Exposition gegenüber Tenofovir (AUC) nach Einnahme von Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil AL auf nüchternen Magen um rund 30% geringer ist als nach Einnahme des einzelnen Wirkstoffs Tenofovirdisoproxil mit Nahrungsmitteln (siehe Abschnitt 5.1).

Verteilung

Efavirenz wird stark (>99%) an menschliche Plasmaproteine, überwiegend Albumin, gebunden.

Die *In-vitro*-Bindung von Emtricitabin an Plasmaproteine beim Menschen liegt im Konzentrationsbereich von 0,02 bis 200 µg/ml konzentrationsunabhängig bei <4%. Nach intravenöser Anwendung lag das Verteilungsvolumen von Emtricitabin bei ungefähr 1,4 l/kg. Nach oraler Anwendung wird Emtricitabin breit im gesamten Körper verteilt. Das mittlere Verhältnis von Plasma- zu Blutkonzentration betrug rund 1,0; das mittlere Verhältnis von Sperma- zu Plasmakonzentration ungefähr 4,0.

Die *In-vitro*-Bindung von Tenofovir an Plasma- oder Serumprotein beim Menschen betrug in einem Konzentrationsbereich zwischen 0,01 und 25 µg/ml weniger als 0,7% (Plasmaproteine) bzw. 7,2% (Serumproteine). Nach intravenöser Anwendung lag das Verteilungsvolumen von Tenofovir bei ungefähr 800 ml/kg. Nach oraler Anwendung wird Tenofovir breit im gesamten Körper verteilt.

Biotransformation

Humanstudien und *In-vitro*-Studien mit menschlichen Lebermikrosomen haben gezeigt, dass Efavirenz hauptsächlich durch das CYP-System zu hydroxylierten Metaboliten verstoffwechselt wird, mit anschließender Glukuronidierung dieser hydroxylierten Metaboliten. Diese Metaboliten sind im Wesentlichen gegen HIV-1 inaktiv. Die *In-vitro*-Studien weisen darauf hin, dass CYP3A4

und CYP2B6 die wichtigsten für den Abbau von Efavirenz verantwortlichen Isozyme sind und dass der Wirkstoff die CYP-Isozyme 2C9, 2C19 und 3A4 hemmt. In *In-vitro*-Studien hemmte Efavirenz CYP2E1 nicht. CYP-2D6 und CYP1A2 hemmte es nur bei Konzentrationen, die weit über den in klinischer Anwendung erreichten Konzentrationen lagen.

Bei Patienten mit homozygoter G516T-Variante des Isozyms CYP2B6 kann die Efavirenz-Konzentration im Plasma erhöht sein. Die klinische Bedeutung dieses Zusammenhangs ist nicht bekannt, jedoch ist die Möglichkeit nicht auszuschließen, dass die Häufigkeit und Schwere Efavirenz-assoziiierter unerwünschter Ereignisse zunimmt.

Es konnte gezeigt werden, dass Efavirenz durch Induktion von CYP3A4 und CYP2B6 seinen eigenen Metabolismus induziert, was für einige Patienten klinisch relevant sein kann. Bei nicht-infizierten Probanden führten Mehrfachdosen von 200 bis 400 mg/Tag über 10 Tage zu einer geringeren Akkumulation als erwartet (um 22% bis 42% niedriger) und zu einer kürzeren terminalen Halbwertszeit von 40 bis 55 Stunden (Halbwertszeit der Einzeldosis 52 bis 76 Stunden). Es konnte auch gezeigt werden, dass Efavirenz UGT1A1 induziert. Die Exposition von Raltegravir (ein UGT1A1-Substrat) wird durch die Anwesenheit von Efavirenz vermindert (siehe Abschnitt 4.5, Tabelle 1). Obgleich *In-vitro*-Daten darauf hinweisen, dass Efavirenz CYP2C9 und CYP2C19 hemmt, gibt es sich widersprechende Berichte über erhöhte oder erniedrigte Konzentrationen von Substraten dieser Enzyme bei gleichzeitiger Anwendung von Efavirenz *in vivo*. Der Gesamteffekt der gleichzeitigen Anwendung ist unklar.

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 Glukuronsäure zum 2'-O-Glukuronid (ca. 4% der Dosis). *In-vitro*-Untersuchun-

gen haben gezeigt, dass weder Tenofovirdisoproxil noch Tenofovir ein Substrat für CYP-Enzyme ist. Weder Emtricitabin noch Tenofovir hemmen *in vitro* die Metabolisierung von Arzneimitteln, die von einem der wichtigen humanen CYP-Isoenzyme, die an der Biotransformation von Arzneimitteln beteiligt sind, vermittelt wird. Emtricitabin hemmte auch nicht das für die Glukuronidierung verantwortliche Enzym Uridin-5'-Diphosphoglucuronyl-Transferase.

Elimination

Efavirenz besitzt eine relativ lange terminale Halbwertszeit von mindestens 52 Stunden nach Einzeldosen (siehe auch die oben dargestellten Ergebnisse der Bioäquivalenzstudie) und 40 bis 55 Stunden nach Mehrfachdosen. Ungefähr 14 bis 34% der radioaktiv markierten Efavirenz-Dosis wurden im Harn wieder gefunden, und weniger als 1% der Dosis wurde im Harn als unverändertes Efavirenz ausgeschieden.

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

Nach oraler Anwendung liegt die Eliminations-Halbwertszeit von Tenofovir bei etwa 12 bis 18 Stunden. Tenofovir wird primär über die Nieren eliminiert, sowohl durch Filtration als auch durch ein aktives tubuläres Transportsystem, wobei nach intravenöser Anwendung etwa 70 bis 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 schätzungsweise ca. 210 ml/min; damit war diese Rate höher als die glomeruläre Filtrationsrate. Dies deutet darauf hin, dass die aktive tubuläre Sekretion bei der Ausscheidung von Tenofovir eine wichtige Rolle spielt.

Pharmakokinetik bei besonderen Patientengruppen

Alter

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

Geschlecht

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Emtricitabin und Tenofovir bei männlichen und weiblichen Patienten sind vergleichbar. Obgleich begrenzte Daten darauf hinweisen, dass Frauen gegebenenfalls eine höhere Efavirenz-Exposition aufweisen können, scheint sich bei ihnen keine geringere Toleranz gegenüber Efavirenz zu finden.

Ethnische Zugehörigkeit

Obgleich begrenzte Daten darauf hinweisen, dass asiatische und von pazifischen Inseln stammende Patienten gegebenenfalls eine höhere Efavirenz-Exposition aufweisen können, scheint sich bei ihnen keine geringere Toleranz gegenüber Efavirenz zu finden.

Kinder und Jugendliche

Es wurden keine pharmakokinetischen Studien zur Anwendung der Fixkombination Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil bei Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen (im Alter von unter 18 Jahren) durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2).

Nierenfunktionsstörung

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Efavirenz, Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil nach gleichzeitiger Anwendung der separaten Darreichungsformen oder nach Einnahme der Fixkombination Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil bei HIV-infizierten Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung wurden nicht geprüft.

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Emtricitabin 200 mg oder Tenofovirdisoproxil 245 mg wurden nach einmaliger Anwendung der Einzelpräparate bei nicht HIV-infizierten Patienten mit unterschiedlich schweren Nierenfunktionsstörungen bestimmt. Der Schweregrad der Nierenfunktionsstörung wurde anhand des Ausgangswerts der Kreatinin-Clearance bestimmt (normale Nierenfunktion bei Kreatinin-Clearance >80 ml/min, leichte Nierenfunktionsstörung bei Kreatinin-Clearance = 50 bis 79 ml/min, mittelgradige Nierenfunktionsstörung bei Kreatinin-Clearance = 30 bis 49 ml/min und schwere Nierenfunktionsstörung bei Kreatinin-Clearance = 10 bis 29 ml/min).

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

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

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

Die Pharmakokinetik von Efavirenz wurde bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung nicht untersucht. Es wird jedoch weniger als 1% der Efavirenz-Dosis unverändert im Urin ausgeschieden. Die Auswirkung einer Nierenfunktionsstörung auf die Efavirenz-Exposition ist daher wahrscheinlich sehr gering.

Bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance <50 ml/min) wird die Anwendung von Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil AL nicht empfohlen, da bei dieser Patientengruppe eine Anpassung des Dosisinter-

valls von Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil erforderlich ist, die mit der Kombinations-tablette nicht erreicht werden kann (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Leberfunktionsstörung

Die pharmakokinetischen Eigenschaften der Fixkombination Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil wurden nicht bei HIV-infizierten Patienten mit einer Leberfunktionsstörung geprüft. Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung ist Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil AL mit Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung darf Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil AL nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3) und wird nicht bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung empfohlen. In einer Studie mit einer Einzeldosis von Efavirenz war die Halbwertszeit bei dem einzigen Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Klasse C nach Child-Pugh-Turcotte) verdoppelt, was auf die Möglichkeit einer deutlich vermehrten Anreicherung hindeutete. Eine Studie mit Mehrfachgabe von Efavirenz zeigte keine relevante Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Efavirenz bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Klasse A nach Child-Pugh-Turcotte) im Vergleich zur Kontrolle. Die Daten reichten nicht aus, um zu bestimmen, ob eine mittelschwere oder schwere Leberfunktionsstörung (Klasse B oder C nach Child-Pugh-Turcotte) die Pharmakokinetik von Efavirenz beeinflusst.

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

Tenofovirdisoproxil wurde als Einzeldosis von 245 mg bei nicht-HIV-infizierten Patienten mit unterschiedlich stark ausgeprägten Leberfunktionsstörungen (Definition gemäß CPT-Klassifikation) angewendet. Die Pharmakokinetik von Tenofovir war bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung nicht wesentlich verändert. Daher ist bei diesen Patienten keine Dosisanpassung für Tenofovirdisoproxil erforderlich.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Efavirenz: Präklinische Studien zur Sicherheitspharmakologie von Efavirenz lassen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. In Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe erhielten Cynomolgus-Affen 1 Jahr lang oder länger Efavirenz in einer Dosis, die zu mittleren AUC-Werten führte, die etwa um das 2-Fache über den Werten lagen, die beim Menschen unter der empfohlenen Dosis erreicht werden. Es wurden Gallengangshyperplasien beobachtet, die sich nach Beendigung der Behandlung zurückbildeten. Bei Ratten wurde eine Gallengangsfibrose beobachtet. Kurzfristige Krampfanfälle wurden bei einigen Affen beobachtet, die Efavirenz für mindestens 1 Jahr in einer Dosis erhielten, die zu 4- bis 13-fach höheren Plasma-AUC-Werten führte, verglichen mit Menschen, die die empfohlene Dosis erhielten.

In konventionellen Genotoxizitätstests war Efavirenz weder mutagen noch klastogen. Studien zum kanzerogenen Potenzial zeigten eine höhere Inzidenz von Leber- und Lungentumoren bei weiblichen Mäusen, jedoch nicht bei männlichen Mäusen. Der Mechanismus der Tumorbildung und die potenzielle Bedeutung für den Menschen sind nicht bekannt. Studien zum kanzerogenen Potenzial an männlichen Mäusen sowie männlichen und weiblichen Ratten waren negativ.

Studien zur Reproduktionstoxizität zeigten eine erhöhte fetale Resorption bei Ratten. Bei Feten von mit Efavirenz behandelten Ratten und Kaninchen wurden keine Fehlbildungen beobachtet. Allerdings wurden bei 3 von 20 Feten/Neugeborenen von mit Efavirenz behandelten Cynomolgus-Affen nach Dosen, die zu ähnlichen Plasmakonzentrationen von Efavirenz wie beim Menschen führten, Fehlbildungen beobachtet. Aneuphalie und unilaterale Anophthalmie mit sekundärer Vergrößerung der Zunge wurden bei einem Fetus, Mikroophthalmie bei einem anderen und eine Gaumenspalte bei einem dritten Fetus beobachtet.

Emtricitabin: Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial 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 geringerer Knochenmineraldichte (bone mineral density, BMD) (Ratten und Hunde) diagnostiziert. Zu einer Knochentoxizität bei jungen erwachsenen Ratten und Hunden kam es bei Expositionen, die der ≥ 5 -fachen Exposition von jugendlichen oder erwachsenen Patienten entsprachen. Zu einer Knochentoxizität bei jugendlichen infizierten Affen kam es bei sehr hohen Expositionen nach subkutaner Dosis (\geq der 40-fachen Exposition von Patienten). Die Ergebnisse aus den Studien an Ratten und Affen deuten auf eine wirkstoffbedingte Verringerung der intestinalen Phosphatresorption mit möglicher sekundärer Verringerung der BMD hin.

Genotoxizitätsstudien zeigten positive Ergebnisse im *In-vitro*-Maus-Lymphom-Assay, keine eindeutigen Ergebnisse bei einem der Stämme, die im Ames-Test verwendet wurden, und schwach positive Ergebnisse bei einem UDS-Test an primären Ratten-Hepatozyten. Jedoch war das Ergebnis in einem *In-vivo*-Mikronukleus-Test am Knochenmark von Mäusen negativ.

Kanzerogenitätsstudien an Ratten und Mäusen bei oraler Gabe zeigten nur eine geringe

Inzidenz von Duodenal-Tumoren bei extrem hohen Dosen an Mäusen. Es ist unwahrscheinlich, dass dies für den Menschen relevant ist.

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

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

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Mikrokristalline Cellulose
Croscarmellose-Natrium (Typ A)
Hyprolose (MW 80 000)
Natriumdodecylsulfat
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]
Poloxamer 407
Eisen(III)-oxid (E172)

Filmüberzug:

Poly(vinylalkohol)
Titandioxid (E171)
Macrogol 3350
Talkum
Eisen(III)-oxid (E172)
Eisen(II,III)-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.
Nach dem ersten Öffnen: 30 Tage.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

HDPE-Flasche mit einem kindergesicherten PP-Schraubverschluss und einem Behälter mit Silicagel in der Flasche.

Originalpackung mit 30 und 90 (3 x 30) Filmtabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. Inhaber der Zulassung

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

8. Zulassungsnummer

99212.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung

28. September 2017

10. Stand der Information

Februar 2021

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin