

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Aristo
 200 mg/245 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 200 mg Emtricitabin und 245 mg Tenofovirdisoproxil (entsprechend 291 mg Tenofovirdisoproxilphosphat bzw. 136 mg Tenofovir).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose

Jede Filmtablette enthält 12,31 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Blaufarbige, ovalförmige, bikonvexe, 18,6 mm × 9,5 mm große Filmtablette mit zwei glatten Seiten.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

Behandlung bei Erwachsenen: Eine Tablette einmal täglich.

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

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

Falls es innerhalb von 1 Stunde nach der Einnahme von Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Aristo zu Erbrechen kommt, sollte eine weitere Tablette eingenommen werden. Falls es später als 1 Stunde nach der Einnahme von Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil

Tabelle 1: Dosierungsempfehlungen bei Personen mit Nierenfunktionsstörung

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

Aristo zu Erbrechen kommt, sollte keine zweite Dosis eingenommen werden.

Besondere Patientengruppen

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

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

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

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

Kinder und Jugendliche: Die Sicherheit und Wirksamkeit von Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Aristo bei Kindern im Alter von unter 18 Jahren ist noch nicht erwiesen (siehe Abschnitt 5.2).

Art der Anwendung

Orale Anwendung. Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Aristo sollte möglichst zu einer Mahlzeit eingenommen werden.

Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Aristo-Tabletten können in ca. 100 ml Wasser, Orangensaft oder Traubensaft aufgelöst und dann unverzüglich eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

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

Patienten mit HIV-1-Mutationen

Die Anwendung von Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Aristo sollte bei antiretroviral vor-

behandelten Patienten mit HIV-1-Infektion und nachgewiesener K65R-Mutation vermieden werden (siehe Abschnitt 5.1).

Patienten mit Hepatitis-B- oder -C-Virusinfektion

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

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

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

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

Lebererkrankung

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Aristo wurden bei Patienten mit vorbestehenden signifikanten Leberfunktionsstörungen nicht bestimmt. Die Pharmakokinetik von Tenofovir wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen untersucht. Es ist keine Dosisanpassung

erforderlich. Die Pharmakokinetik von Emtricitabin wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen nicht untersucht. Aufgrund der minimalen Metabolisierung durch die Leber und des renalen Eliminationsweges von Emtricitabin ist es unwahrscheinlich, dass bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen eine Anpassung der Dosierung von Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Aristo erforderlich ist (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

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

Auswirkungen auf die Niere

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

Es wird empfohlen, vor Beginn der Therapie einer HIV-1-Infektion bei allen Personen die Kreatinin-Clearance zu berechnen.

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

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

Siehe auch unter Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln weiter unten.

Bei allen Patienten mit einem Serumphosphat Spiegel $< 1,5$ mg/dl (0,48 mmol/l) oder mit einer auf < 50 ml/min erniedrigten Kreatinin-Clearance, die Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Aristo erhalten, sollte die Nierenfunktion innerhalb einer Woche erneut kontrolliert werden. Dabei sollte auch eine Bestimmung des Blutzuckers, der Kaliumkonzentration im Blut sowie der Glukosekonzentration im Urin erfolgen (siehe „Proximale Tubulopathie“ in Abschnitt 4.8). Bei Patienten, bei denen die Kreatinin-Clearance auf < 50 ml/min oder der Serumphosphat Spiegel auf $< 1,0$ mg/dl (0,32 mmol/l) gesunken ist, sollte eine Unterbrechung der Therapie mit Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Aristo erwogen werden. Für den Fall, dass die Verschlechterung der Nierenfunktion fortgeschritten ist, ohne dass ein anderer erkennbarer Grund vorliegt, sollte ebenfalls eine Unterbrechung der Therapie mit Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Aristo erwogen werden.

Das renale Sicherheitsprofil von Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Aristo wurde nur in sehr begrenztem Umfang bei HIV-1-infizierten Patienten mit Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance < 80 ml/min) untersucht. Es wird empfohlen, das Dosierungsintervall bei HIV-1-infizierten Patienten mit einer Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 49 ml/min anzupassen (siehe Abschnitt 4.2). Begrenzte Daten aus klinischen Studien legen nahe, dass die verlängerten Dosierungsintervalle möglicherweise nicht optimal sind und zu einer erhöhten Toxizität und ungenügender Wirksamkeit führen könnten. Darüber hinaus zeigte sich in einer kleinen klinischen Studie bei einer Untergruppe von Patienten mit Kreatinin-Clearance-Werten zwischen 50 und 60 ml/min, die alle 24 Stunden Tenofovirdisoproxil in Kombination mit Emtricitabin erhielten, dass die Exposition gegenüber Tenofovir 2–4 Mal höher war und dass sich die Nierenfunktion verschlechterte (siehe Abschnitt 5.2). Deshalb ist es nötig, eine sorgfältige Nutzen-Risikobewertung durchzuführen und die Nierenfunktion engmaschig zu überwachen, wenn Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Aristo bei Patienten mit Kreatinin-Clearance-Werten < 60 ml/min angewendet wird. Außerdem sollte bei Patienten, die Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Aristo in verlängerten Dosierungsintervallen erhalten, das klinische Ansprechen auf die Behandlung engmaschig überwacht werden. Die Einnahme von Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Aristo wird bei Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) und bei dialysepflichtigen Patienten nicht empfohlen, weil die erforderliche Dosisreduktion mit der Kombinationstablette nicht erreicht werden kann (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Wirkung auf die Knochen

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

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

In anderen (prospektiven und Querschnitts-) Studien wurde das größte Absinken der BMD bei Patienten beobachtet, die Tenofovirdisoproxil im Rahmen eines Behandlungsschemas erhielten, das einen geboosterten Proteasehemmer beinhaltet.

Bei Patienten mit Osteoporose und hohem Frakturrisiko sollten therapeutische Alternativen in Betracht gezogen werden.

Gewicht und metabolische Parameter

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

Mitochondriale Dysfunktion nach Exposition in utero

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

Immun-Reaktivierungs-Syndrom

Bei HIV-infizierten Patienten mit einer schwerwiegenden Immunschwäche zu Beginn der antiretroviralen Kombinationstherapie (CART) kann eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Erreger auftreten und schwere klinische Zustände oder eine Verstärkung der Symptome hervorrufen. Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn der CART beobachtet. Entsprechende Beispiele sind Zytomegalievirus-Retinitis, generalisierte und/oder fokale mykobakterielle Infektionen und *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonie. Etwaige entzündliche Symptome sollten untersucht und gegebenenfalls behandelt werden. Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow und Auto-

immunhepatitis) vor, die im Rahmen einer Immunreaktivierung auftraten; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten.

Opportunistische Infektionen

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

Osteonekrose

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

Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln

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

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

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

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

Anwendung mit Ledipasvir und Sofosbuvir

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

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

Gleichzeitige Anwendung von Tenofovirdisoproxil und Didanosin:

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

Dreifach-Nukleosid-Therapie

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

Ältere Personen

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

Sonstige Bestandteile

Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Aristo enthält Lactose als (als Lactose-Monohydrat).

Aus diesem Grund dürfen Personen mit seltenen, erblichen Krankheiten, wie einer Galaktose-Intoleranz, einem Laktase-Mangel oder einer Glukose-Galaktose-Malabsorption, dieses Präparat nicht anwenden.

Dieses Arzneimittel enthält 46 mg Phosphat pro Filmtablette. Dies sollte bei Patienten auf einer Phosphat-reduzierten Diät berücksichtigt werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

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

Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen

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

Didanosin: Die gleichzeitige Anwendung von Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Aristo und Didanosin wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 und Tabelle 2 auf Seite 4).

Arzneimittel, die über die Niere ausgeschieden werden: Da Emtricitabin und Tenofovir hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden werden, kann die gleichzeitige Anwendung von Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Aristo und Arzneimitteln, die die Nierenfunktion beeinträchtigen oder um die aktive tubuläre Sekretion konkurrieren (z. B. Cidofovir), die Serumkonzentration von Emtricitabin, Tenofovir und/oder dem gleichzeitig angewendeten Arzneimittel erhöhen.

Bei gleichzeitiger oder vor kurzem erfolgter Behandlung mit nephrotoxischen Arzneimitteln, wie z. B. aber nicht ausschließlich Aminoglycosiden, Amphotericin B, Fosfarnet, Ganciclovir, Pentamidin, Vancomycin, Cidofovir oder Interleukin-2 sollte die Anwendung von Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Aristo vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

Weitere Wechselwirkungen

Wechselwirkungen zwischen Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Aristo bzw. seinen einzelnen Wirkstoffen und anderen Arzneimitteln sind in der nachstehenden Tabelle 2

aufgeführt, wobei „↑“ einen Anstieg bedeutet, „↓“ eine Abnahme, „↔“ keine Veränderung, „b.i.d.“ zweimal täglich und „q.d.“ einmal täglich. Wenn verfügbar, sind die 90 %-Konfidenzintervalle in Klammern angegeben.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

tale Toxizität in Verbindung mit Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil hin. Tierexperimentelle Studien mit Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil ergaben keine Hinweise auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Falls notwendig kann daher eine Anwendung von Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Aristo während der Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.

Stillzeit

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

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

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

Tabelle 2: Wechselwirkungen zwischen Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Aristo bzw. seinen einzelnen Wirkstoffen und anderen Arzneimitteln

| Arzneimittel nach Anwendungsgebieten | Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min} mit 90 %-Konfidenzintervall, sofern verfügbar (Mechanismus) | Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Emtricitabin 200 mg, Tenofovirdisoproxil 245 mg |
|--|---|---|
| ANTIINFJEKTIVA | | |
| Antiretrovirale Arzneimittel | | |
| Proteasehemmer | | |
| Atazanavir/Ritonavir/Tenofovirdisoproxil (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.) | Atazanavir: AUC: ↓ 25 % (↓ 42 bis ↓ 3) C _{max} : ↓ 28 % (↓ 50 bis ↑ 5) C _{min} : ↓ 26 % (↓ 46 bis ↑ 10) Tenofovir: AUC: ↑ 37 % C _{max} : ↑ 34 % C _{min} : ↑ 29 % | Eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen. Höhere Tenofovir-Konzentrationen könnten Tenofovir-assoziierte unerwünschte Ereignisse, darunter Nierenfunktionsstörungen, verstärken. Die Nierenfunktion sollte engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4). |
| Atazanavir/Ritonavir/Emtricitabin | Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. | |
| Darunavir/Ritonavir/Tenofovirdisoproxil (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.) | Darunavir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 22 % C _{min} : ↑ 37 % | Eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen. Höhere Tenofovir-Konzentrationen könnten Tenofovir-assoziierte unerwünschte Ereignisse, darunter Nierenfunktionsstörungen, verstärken. Die Nierenfunktion sollte engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4). |
| Darunavir/Ritonavir/Emtricitabin | Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. | |
| Lopinavir/Ritonavir/Tenofovirdisoproxil (400 mg b.i.d./100 mg b.i.d./245 mg q.d.) | Lopinavir/Ritonavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 32 % (↑ 25 bis ↑ 38) C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51 % (↑ 37 bis ↑ 66) | Eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen. Höhere Tenofovir-Konzentrationen könnten Tenofovir-assoziierte unerwünschte Ereignisse, darunter Nierenfunktionsstörungen, verstärken. Die Nierenfunktion sollte engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4). |
| Lopinavir/Ritonavir/Emtricitabin | Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. | |
| NRTIs | | |
| Didanosin/Tenofovirdisoproxil | Die gleichzeitige Anwendung von Tenofovirdisoproxil und Didanosin führt zu einem Anstieg der systemischen Exposition gegenüber Didanosin um 40–60 %, wodurch das Risiko für Didanosin-bedingte Nebenwirkungen erhöht sein kann. Selten wurde über Pankreatitis und Laktatazidose, mitunter tödlich, berichtet. Die gleichzeitige Anwendung von Tenofovirdisoproxil und Didanosin 400 mg täglich war mit einer signifikanten Abnahme der CD4-Zellzahl assoziiert: Diese ist möglicherweise durch eine intrazelluläre Interaktion verursacht, die zu einem Anstieg an phosphoryliertem (d. h. aktivem) Didanosin führte. Wurde eine auf 250 mg verringerte Dosis von Didanosin gleichzeitig mit Tenofovirdisoproxil angewendet, wurde bei verschiedenen untersuchten Kombinationen eine hohe Rate an virologischem Versagen bei der Behandlung der HIV-Infektion berichtet. | Die gleichzeitige Anwendung von Emtricitabin/Tenofovir disoproxil und Didanosin wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). |
| Didanosin/Emtricitabin | Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. | |

Fortsetzung auf Seite 5

Fortsetzung Tabelle 2

| Arzneimittel nach Anwendungsgebieten | Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C_{max} , C_{min} mit 90 %-Konfidenzintervall, sofern verfügbar (Mechanismus) | Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Emtricitabin 200 mg, Tenofovirdisoproxil 245 mg |
|--|--|--|
| Lamivudin/Tenofovirdisoproxil | Lamivudin: AUC: ↓ 3 % (↓ 8 bis ↑ 15) C_{max} : ↓ 24 % (↓ 44 bis ↓ 12) C_{min} : nicht untersucht Tenofovir: AUC: ↓ 4 % (↓ 15 bis ↑ 8) C_{max} : ↑ 102 % (↓ 96 bis ↑ 108) C_{min} : nicht untersucht | Lamivudin und Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil dürfen nicht gleichzeitig angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4). |
| Efavirenz/Tenofovirdisoproxil | Efavirenz: AUC: ↓ 4 % (↓ 7 bis ↓ 1) C_{max} : ↓ 4 % (↓ 9 bis ↑ 2) C_{min} : nicht untersucht Tenofovir: AUC: ↓ 1 % (↓ 8 bis ↑ 6) C_{max} : ↑ 7 % (↓ 6 bis ↑ 22) C_{min} : nicht untersucht | Eine Dosisanpassung von Efavirenz ist nicht erforderlich. |
| ANTIINFJEKTIVA | | |
| Virostatika gegen das Hepatitis-B-Virus (HBV) | | |
| Adefovirdipivoxil/Tenofovirdisoproxil | Adefovirdipivoxil: AUC: ↓ 11 % (↓ 14 bis ↓ 7) C_{max} : ↓ 7 % (↓ 13 bis ↓ 0) C_{min} : nicht untersucht Tenofovir: AUC: ↓ 2 % (↓ 5 bis ↑ 0) C_{max} : ↓ 1 % (↓ 7 bis ↑ 6) C_{min} : nicht untersucht | Adefovirdipivoxil und Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil dürfen nicht gleichzeitig angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4). |
| Virostatika gegen das Hepatitis-C-Virus (HCV) | | |
| Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.) ¹ | Ledipasvir: AUC: ↑ 96 % (↑ 74 bis ↑ 121) C_{max} : ↑ 68 % (↑ 54 bis ↑ 84) C_{min} : ↑ 118 % (↑ 91 bis ↑ 150) Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↑ 42 % (↑ 34 bis ↑ 49) Atazanavir: AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↑ 63 % (↑ 45 bis ↑ 84) Ritonavir: AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↑ 45 % (↑ 27 bis ↑ 64) Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max} : ↑ 47 % (↑ 37 bis ↑ 58) C_{min} : ↑ 47 % (↑ 38 bis ↑ 57) | Erhöhte Plasmakonzentrationen von Tenofovir, bedingt durch eine gleichzeitige Verabreichung von Tenofovirdisoproxil, Ledipasvir/Sofosbuvir und Atazanavir/Ritonavir können verstärkt zu mit Tenofovirdisoproxil assoziierten unerwünschten Ereignissen führen, einschließlich Nierenfunktionsstörungen. Die Unbedenklichkeit von Tenofovirdisoproxil bei Verabreichung mit Ledipasvir/Sofosbuvir und einem pharmakokinetischen Wirkungsverstärker (z. B. Ritonavir oder Cobicistat) wurde nicht bestätigt. Wenn keine Alternativen zur Verfügung stehen, sollte diese Kombination mit Vorsicht und unter engmaschiger Überwachung der Nierenfunktion angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4). |

Fortsetzung auf Seite 6

Fortsetzung Tabelle 2

| Arzneimittel nach Anwendungsgebieten | Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C_{max} , C_{min} mit 90 %-Konfidenzintervall, sofern verfügbar (Mechanismus) | Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Emtricitabin 200 mg, Tenofovirdisoproxil 245 mg |
|---|---|--|
| Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.) ¹ | <p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 27 % (↓ 35 bis ↓ 18) C_{max}: ↓ 37 % (↓ 48 bis ↓ 25)</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 48 % (↑ 34 bis ↑ 63)</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 50 % (↑ 42 bis ↑ 59) C_{max}: ↑ 64 % (↑ 54 bis ↑ 74) C_{min}: ↑ 59 % (↑ 49 bis ↑ 70)</p> | <p>Erhöhte Plasmakonzentrationen von Tenofovir, bedingt durch eine gleichzeitige Verabreichung von Tenofovirdisoproxil, Ledipasvir/Sofosbuvir und Darunavir/Ritonavir können verstärkt zu mit Tenofovirdisoproxilfumarat assoziierten unerwünschten Ereignissen führen, einschließlich Nierenfunktionsstörungen. Die Unbedenklichkeit von Tenofovirdisoproxilfumarat bei Verabreichung mit Ledipasvir/Sofosbuvir und einem pharmakokinetischen Wirkungsverstärker (z. B. Ritonavir oder Cobicistat) wurde nicht bestätigt.</p> <p>Wenn keine Alternativen zur Verfügung stehen, sollte diese Kombination mit Vorsicht und unter engmaschiger Überwachung der Nierenfunktion angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).</p> |
| Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.) | <p>Ledipasvir: AUC: ↓ 34 % (↓ 41 bis ↓ 25) C_{max}: ↓ 34 % (↓ 41 bis ↑ 25) C_{min}: ↓ 34 % (↓ 43 bis ↑ 24)</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 98 % (↑ 77 bis ↑ 123) C_{max}: ↑ 79 % (↑ 56 bis ↑ 104) C_{min}: ↑ 163 % (↑ 137 bis ↑ 197)</p> | <p>Eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen. Höhere Tenofovir-Konzentrationen könnten Tenofovir-assoziierte unerwünschte Ereignisse, darunter Nierenfunktionsstörungen, verstärken. Die Nierenfunktion sollte engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).</p> |

Fortsetzung auf Seite 7

Fortsetzung Tabelle 2

| Arzneimittel nach Anwendungsgebieten | Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C_{max} , C_{min} mit 90 %-Konfidenzintervall, sofern verfügbar (Mechanismus) | Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Emtricitabin 200 mg, Tenofovirdisoproxil 245 mg |
|---|---|--|
| Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.) | Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Rilpivirine: AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40 % (↑ 31 bis ↑ 50) C_{max} : ↔ C_{min} : ↑ 91 % (↑ 74 bis ↑ 110) | Eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen. Höhere Tenofovir-Konzentrationen könnten Tenofovir-assoziierte unerwünschte Ereignisse, darunter Nierenfunktionsstörungen, verstärken. Die Nierenfunktion sollte engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4). |
| Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.) | Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max} : ↓ 19 % (↓ 40 bis ↑ 10) GS-331007 ² : AUC: ↔ C_{max} : ↓ 23 % (↓ 30 bis ↑ 16) Efavirenz: AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max} : ↑ 25 % (↑ 8 bis ↑ 45) C_{min} : ↔ | Eine Dosisanpassung ist nicht notwendig. |
| Ribavirin/Tenofovirdisoproxil | Ribavirin: AUC: ↑ 26 % (↑ 20 bis ↑ 32) C_{max} : ↓ 5 % (↓ 11 bis ↑ 1) C_{min} : nicht untersucht | Eine Dosisanpassung von Ribavirin ist nicht erforderlich. |
| Virostatika gegen das Herpesvirus | | |
| Famciclovir/Emtricitabin | Famciclovir: AUC: ↓ 9 % (↓ 16 bis ↓ 1) C_{max} : ↓ 7 % (↓ 22 bis ↑ 11) C_{min} : nicht untersucht Emtricitabin: AUC: ↓ 7 % (↓ 13 bis ↓ 1) C_{max} : ↓ 11 % (↓ 20 bis ↑ 1) C_{min} : nicht untersucht | Eine Dosisanpassung von Famciclovir ist nicht erforderlich. |
| Antimykobakterielle Substanzen | | |
| Rifampicin/Tenofovirdisoproxil | Tenofovir: AUC: ↓ 12 % (↓ 16 bis ↓ 8) C_{max} : ↓ 16 % (↓ 22 bis ↓ 10) C_{min} : ↓ 15 % (↓ 12 bis ↓ 9) | Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich. |

Fortsetzung auf Seite 8

Fortsetzung Tabelle 2

| Arzneimittel nach Anwendungsgebieten | Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C_{max} , C_{min} mit 90 %-Konfidenzintervall, sofern verfügbar (Mechanismus) | Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Emtricitabin 200 mg, Tenofovirdisoproxil 245 mg |
|--|---|---|
| ORALE KONTRAZEPTIVA | | |
| Norgestimat/Ethinylestradiol/ Tenofovirdisoproxil | Norgestimat: AUC: ↓ 4 % (↓ 32 bis ↑ 34) C_{max} : ↓ 5 % (↓ 27 bis ↑ 24) C_{min} : nicht untersucht Ethinylestradiol: AUC: ↓ 4 % (↓ 9 bis ↑ 0) C_{max} : ↓ 6 % (↓ 13 bis ↑ 0) C_{min} : ↓ 2 % (↓ 9 bis ↑ 6) | Eine Dosisanpassung von Norgestimat/Ethinylestradiol ist nicht erforderlich. |
| IMMUNSUPPRESSIV | | |
| Tacrolimus/Tenofovirdisoproxil/ Emtricitabin | Tacrolimus: AUC: ↑ 4 % (↓ 3 bis ↑ 11) C_{max} : ↑ 3 % (↓ 3 bis ↑ 9) C_{min} : nicht zutreffend Emtricitabin: AUC: ↓ 5 % (↓ 9 bis ↓ 1) C_{max} : ↓ 11 % (↓ 17 bis ↓ 5) C_{min} : nicht untersucht Tenofovir: AUC: ↑ 6 % (↓ 1 bis ↑ 13) C_{max} : ↑ 13 % (↑ 1 bis ↑ 27) C_{min} : nicht untersucht | Eine Dosisanpassung von Tacrolimus ist nicht erforderlich. |
| NARKOTIKA/ANALGETIKA | | |
| Methadon/Tenofovirdisoproxil | Methadon: AUC: ↑ 5 % (↓ 2 bis ↑ 13) C_{max} : ↑ 5 % (↓ 3 bis ↑ 14) C_{min} : nicht untersucht | Eine Dosisanpassung von Methadon ist nicht erforderlich. |

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

² Wichtigster zirkulierender Metabolit von Sofosbuvir.

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung zum Sicherheitsprofil

Die in einer nicht-verblindeten, randomisierten klinischen Studie (GS-01-934, siehe Abschnitt 5.1) am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen, für die ein Zusammenhang mit Emtricitabin und/oder Tenofovirdisoproxil als möglich oder wahrscheinlich erachtet wurde, waren Übelkeit (12 %) und Diarrhoe (7 %). Das Sicherheitsprofil von Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil in dieser Studie

stimmte mit früheren Erfahrungen mit den beiden Wirkstoffen überein, wenn diese jeweils mit anderen antiretroviralen Wirkstoffen angewendet wurden.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die bei HIV-1-infizierten Patienten in klinischen Studien und aus Erfahrungen nach der Zulassung beobachteten Nebenwirkungen, die zumindest möglicherweise mit der Behandlung mit den Wirkstoffen von Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil in Zusammenhang stehen, sind in Tabelle 3 auf Seite 9 nach Organsystem und Häufigkeit gegliedert. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Die Häufigkeiten sind definiert als sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) oder selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$).

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Nierenfunktionsstörungen: Da Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil Nierenschäden hervorrufen kann, wird die Überwachung der Nierenfunktion empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). In der Regel klang eine proximale renale Tubulopathie nach dem Absetzen von Tenofovirdisoproxil ab oder verbesserte sich. Allerdings verbesserte sich bei einigen HIV-1-infizierten Patienten trotz

des Absetzens von Tenofovirdisoproxil die verringerte Kreatinin-Clearance nicht wieder vollständig. Bei Patienten mit einem Risiko für eine Nierenfunktionsstörung (beispielsweise Patienten mit schon bestehenden Risikofaktoren für eine Nierenfunktionsstörung, fortgeschrittener HIV-Erkrankung oder Patienten, die gleichzeitig nephrotoxische Arzneimittel erhalten) besteht ein erhöhtes Risiko, dass es bei ihnen trotz des Absetzens von Tenofovirdisoproxil zu einer unvollständigen Erholung der Nierenfunktion kommt (siehe Abschnitt 4.4).

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

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

Immun-Reaktivierungs-Syndrom: Bei HIV-infizierten Patienten mit einer schwerwiegenden Immunschwäche zu Beginn der CART kann eine entzündliche Reaktion auf

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

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

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

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

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

asymptomatische oder residuale opportunistische Erreger auftreten. Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow und Autoimmunhepatitis) vor; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

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

Kinder und Jugendliche

Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Aristo wird für diese Patientengruppe nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Sonstige besondere Populationen

Personen mit Nierenfunktionsstörungen: Da Tenofovirdisoproxil nierentoxisch wirken kann, wird eine engmaschige Überwachung der Nierenfunktion bei allen Personen mit Nierenfunktionsstörungen empfohlen, die Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Aristo anwenden (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.2).

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

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

Bei Emtricitabin handelt es sich um ein Nukleosidanalogon von Cytidin. Tenofovirdisoproxilphosphat wird *in vivo* in Tenofovir umgewandelt, ein Nukleosidmonophosphat-(Nukleotid)-Analogon von Adenosinmonophosphat. Sowohl Emtricitabin als auch Tenofovir wirken spezifisch gegen das Humane Immundefizienzvirus (HIV-1 und HIV-2) sowie gegen das Hepatitis-B-Virus.

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

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

Antivirale Aktivität *in vitro*

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

Resistenz

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

weder die M41L-Mutation oder die L210W-Mutation der Reversen Transkriptase, weist eine reduzierte Empfindlichkeit gegenüber Tenofovirdisoproxil auf.

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

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

Klinische Daten

In einer nicht verblindeten, randomisierten klinischen Studie (GS-01-934) erhielten antiretroviral nicht vorbehandelte HIV-1-infizierte Patienten entweder einmal täglich eine Therapie mit Emtricitabin, Tenofovirdisoproxil und Efavirenz (n = 255) oder zweimal täglich eine Fixkombination aus Lamivudin und Zidovudin plus einmal täglich Efavirenz (n = 254). Die Patienten des Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil-Behandlungsarms erhielten von Woche 96 bis Woche 144 Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil und Efavirenz. Beide randomisierten Behandlungsgruppen zeigten zu Beginn ähnliche mediane HIV-1-RNA-Plasmakonzentrationen (5,02 und 5,00 log₁₀ Kopien/ml) sowie CD4-Zellzahlen (233 und 241 Zellen/mm³). Der primäre Endpunkt für die Wirksamkeit in dieser Studie war das Erreichen und Beibehalten einer bestätigten HIV-1-RNA-Konzentration von <400 Kopien/ml über 48 Wochen. Die sekundäre Analyse der Wirksamkeit über 144 Wochen schloss den Anteil an Patienten mit HIV-1-RNA-Konzentrationen <400 oder <50 Kopien/ml und Veränderungen des Ausgangswertes der CD4-Zellzahl mit ein.

Die primären Daten zum Endpunkt nach 48 Wochen zeigten, dass die Kombination aus Emtricitabin, Tenofovirdisoproxil und Efavirenz eine überlegene Wirksamkeit im Vergleich zur Fixkombination Lamivudin und Zidovudin und Efavirenz aufwies (siehe Tabelle 4 auf Seite 11). Die Daten zu den sekundären Endpunkten nach 144 Wochen sind auch in Tabelle 4 dargestellt.

In einer randomisierten klinischen Studie (M02-418) wurden 190 antiretroviral nicht vorbehandelte, erwachsene Patienten einmal täglich mit Emtricitabin und Tenofovir-

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

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

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

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

TLOVR = Time to Loss of Virologic Response

^a Van Elteren Test

disoproxil in Kombination mit Lopinavir/Ritonavir einmal oder zweimal täglich behandelt. Nach 48 Wochen lagen die HIV-1-RNA-Werte bei 70 % der Patienten, die einmal täglich Lopinavir und Ritonavir erhalten hatten und bei 64 % der Patienten, die zweimal täglich Lopinavir und Ritonavir erhalten hatten, unterhalb von 50 Kopien/ml. Der mittlere Anstieg der CD4-Zellzahl gegenüber dem Ausgangswert betrug + 185 Zellen/mm³ und + 196 Zellen/mm³.

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

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil bei Kindern im Alter von unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung einer HIV-1-Infektion gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Bioäquivalenz einer Emtricitabin- und Tenofovirdisoproxil-Filmtablette mit einer Emtricitabin-200-mg-Hartkapsel in Kombination mit einer Tenofovirdisoproxilfumarat-245-mg-Filmtablette wurde nach Anwendung der Einzeldosierungen bei nüchternen Probanden untersucht. Nach oraler Anwendung von Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil an Probanden werden Emtricitabin

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

Verteilung

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

Biotransformation

Emtricitabin wird nur in geringem Umfang metabolisiert. Die Biotransformation von Emtricitabin umfasst die Oxidation des Thiol-Anteils zu 3'-Sulfoxid-Diastereomeren (ca. 9 % der Dosis) sowie die Konjugation mit Glucuronsäure zum 2'-O-Glucuronid (ca. 4 % der Dosis). In-vitro-Untersuchungen haben gezeigt, dass weder Tenofovirdisoproxil noch Tenofovir ein Substrat für CYP450-Enzyme ist. Weder Emtricitabin

noch Tenofovir hemmen in vitro die Metabolisierung von Arzneimitteln, die von einem der wichtigen humanen CYP450-Isoenzyme, die an der Biotransformation von Arzneimitteln beteiligt sind, vermittelt wird. Emtricitabin hemmt auch nicht das für die Glucuronidierung verantwortliche Enzym Uridin-5'-Diphosphoglucuronyl-Transferase.

Elimination

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

Tenofovir wird primär über die Nieren eliminiert, sowohl durch Filtration als auch durch das aktive tubuläre Transportsystem, wobei nach intravenöser Anwendung etwa 70–80 % der Dosis als unveränderte Substanz über den Urin ausgeschieden werden. Die scheinbare Clearance von Tenofovir betrug im Durchschnitt 307 ml/min. Die renale Clearance betrug ungefähr 210 ml/min; damit war diese Rate höher als die glomeruläre Filtrationsrate. Dies deutet darauf hin, dass die aktive tubuläre Sekretion bei der Ausscheidung von Tenofovir eine wichtige Rolle spielt. Nach oraler Anwendung liegt die Eliminations-Halbwertszeit von Tenofovir bei etwa 12–18 Stunden.

Ältere Patienten

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

Geschlecht

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

Ethnische Zugehörigkeit

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

Kinder und Jugendliche

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

Nierenfunktionsstörung

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

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

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

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

Leberfunktionsstörung

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil-Tabletten wurden nicht bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung geprüft.

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

Tenofovirdisoproxil wurde als Einzeldosis von 245 mg bei nicht-HIV-infizierten Probanden mit unterschiedlich stark ausgeprägten Leberfunktionsstörungen (Definition gemäß Child-Pugh-Turcotte-Klassifikation) angewendet. Die Pharmakokinetik von Tenofovir war bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung nicht wesentlich verändert. Daher ist bei diesen Patienten keine Dosisanpassung erforderlich. Für Tenofovir betrug der durchschnittliche C_{max} -Wert (% Variationskoeffizient) bei gesunden Probanden $223 (34,8 \%) \text{ ng/ml}$, die $AUC_{0-\infty}$ betrug $2.050 (50,8 \%) \text{ ng} \cdot \text{h/ml}$. Bei Probanden mit einer mittelgradigen Leberfunktionsstörung lag C_{max} bei $289 (46,0 \%) \text{ ng/ml}$ und die AUC bei $2.310 (43,5 \%) \text{ ng} \cdot \text{h/ml}$. Bei Probanden mit einer schweren Leberfunktionsstörung lag C_{max} bei $305 (24,8 \%) \text{ ng/ml}$, die AUC lag bei $2.740 (44,0 \%) \text{ ng} \cdot \text{h/ml}$.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Tenofovirdisoproxil: Präklinische Studien zur Sicherheitspharmakologie von Tenofovirdi-

soproxilfumarat lassen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Daten aus Studien an Ratten, Hunden und Affen zur Toxizität bei wiederholter Gabe nach Exposition über oder im humantherapeutischen Bereich, die als möglicherweise relevant für die klinische Anwendung zu bewerten sind, schließen Nieren- und Knochentoxizität sowie eine Abnahme der Serumphosphat-Konzentration ein. Knochentoxizität wurde in Form von Osteomalazie (Affen) und verringerter BMD (Ratten und Hunde) diagnostiziert. Zu einer Knochentoxizität bei jungen erwachsenen Ratten und Hunden kam es bei Expositionen, die der ≥ 5 -fachen Exposition von jugendlichen oder erwachsenen Patienten entsprachen. Zu einer Knochentoxizität bei jugendlichen infizierten Affen kam es bei sehr hohen Expositionen nach subkutaner Dosis (\geq der 40-fachen Exposition von Patienten). Die Ergebnisse aus den Studien an Ratten und Affen deuten auf eine werkstoffbedingte Verringerung der intestinalen Phosphatresorption mit möglicher sekundärer Verringerung der BMD hin.

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

Karzinogenitätsstudien an Ratten und Mäusen bei oraler Gabe zeigten nur eine geringe Inzidenz von Duodenal-Tumoren bei extrem hohen Dosen an Mäusen. Es ist unwahrscheinlich, dass dies für den Menschen relevant ist.

Studien zur Reproduktionstoxizität an Ratten und Kaninchen zeigten keine Auswirkungen auf Fortpflanzungs-, Fertilitäts-, Schwangerschafts- oder fetale Parameter. In peri- und postnatalen Studien mit Tenofovirdisoproxilfumarat 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
Mannitol
Croscarmellose-Natrium
Hochdisperses Siliciumdioxid
Stearinsäure

Tablettenfilm:

Lactose-Monohydrat
Hypromellose
Titandioxid
Triacetin
Indigocarmin-Aluminiumsalz

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Hart-Polyethylen(HDPE)-Flaschen mit einem kindergesicherten Polypropylen-Verschluss, die 30 Filmtabletten enthalten. Jede Flasche enthält Trockenmittel-Beutel.

Die folgenden Packungsgrößen sind verfügbar:

- 30 Filmtabletten
- Bündelpackung mit 90 (3 x 30) Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Aristo Pharma GmbH
 Wallenroder Straße 8–10
 13435 Berlin
 Deutschland
 Tel.: + 49 30 71094-4200
 Fax: + 49 30 71094-4250

8. ZULASSUNGSNUMMER

97132.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
 22. Juni 2017

10. STAND DER INFORMATION

11/2018

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin