



Truvada® 200 mg/245 mg Filmtabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Truvada 200 mg/245 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 96 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Blaue, kapselförmige Filmtablette mit den Abmessungen 19 mm × 8,5 mm. Auf der einen Seite der Tablette ist „Gilead“ aufgebracht und auf der anderen Seite „701“.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Truvada ist eine Fixkombination aus Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat. Es wird in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung HIV-1-infizierter Erwachsener im Alter von 18 Jahren und darüber angewendet.

Der Beleg des Nutzens der antiretroviralen Kombinationstherapie von Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat basiert ausschließlich auf Studien mit nicht vorbehandelten Patienten (siehe Abschnitt 5.1).

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 Truvada ist eine Tablette einmal täglich oral. Um die Resorption von Tenofovir zu optimieren, wird empfohlen, Truvada zu einer Mahlzeit einzunehmen. Selbst eine leichte Mahlzeit verbessert die Resorption von Tenofovir aus der Kombinationstablette (siehe Abschnitt 5.2).

Für den Fall, dass ein Absetzen der Therapie mit einem der Wirkstoffe von Truvada angezeigt ist oder falls eine Dosisanpassung notwendig ist, stehen Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat auch als Einzelpräparate zur Verfügung. Bitte beachten Sie in diesem Fall die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) zu diesen Arzneimitteln.

Wenn ein Patient die Einnahme von Truvada um bis zu 12 Stunden gegenüber der gewohnten Einnahmezeit versäumt, sollte er die Einnahme so bald wie möglich zu einer Mahlzeit nachholen und das gewohnte Einnahmeschema fortsetzen. Wenn ein Patient die Einnahme von Truvada 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 Truvada erbricht, sollte er eine weitere Tablette einnehmen. Wenn der Patient später als 1 Stunde nach der Einnahme von Truvada erbricht, ist keine weitere Dosis erforderlich.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten: Es liegen keine Daten vor, die eine Dosierungsempfehlung für Patienten im Alter von über 65 Jahren erlauben. Eine Anpassung der für Erwachsene empfohlenen Tagesdosis dürfte allerdings nicht erforderlich sein, es sei denn, es liegt eine Niereninsuffizienz vor.

Nierenfunktionsstörung: Emtricitabin und Tenofovir werden über die Niere eliminiert, und die Exposition gegenüber Emtricitabin und Tenofovir steigt bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen. Es liegen begrenzte Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Truvada bei Patienten mit mittelgradiger und schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 50 ml/min) vor. Daten zum Langzeit-Sicherheitsprofil bei leichter Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 50–80 ml/min) wurden nicht erhoben. Truvada sollte deshalb bei Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung nur dann eingesetzt werden, wenn der mögliche Nutzen der Behandlung gegenüber dem möglichen Risiko überwiegt. Bei Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung sollte die Nierenfunktion engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 49 ml/min wird empfohlen, das Dosierungsintervall anzupassen. Diese Dosisanpassungen wurden nicht in klinischen Studien bestätigt, und das klinische Ansprechen auf die Behandlung sollte bei diesen Patienten engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Leichte Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 50–80 ml/min): Begrenzte Daten aus klinischen Studien unterstützen die einmal tägliche Dosierung von Truvada bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung (siehe Abschnitt 4.4).

Mittelgradige Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 30–49 ml/min): Es wird empfohlen, Truvada alle 48 Stunden anzuwenden, basierend auf der Modellierung von pharmakokinetischen Daten zu Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat nach Einmalgabe bei nicht-HIV-infizierten Probanden mit unterschiedlich ausgeprägten Nierenfunktionsstörungen (siehe Abschnitt 4.4).

Schwere Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) und hämodialysepflichtige Patienten: Die Einnahme von Truvada 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.

Leberfunktionsstörung: Die Pharmakokinetik von Truvada und Emtricitabin wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen nicht

untersucht, während die pharmakokinetischen Eigenschaften von Tenofovir bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung geprüft wurden. Eine Dosisanpassung von Tenofoviridisoproxilfumarat bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen ist nicht erforderlich. Auf Grund der minimalen Metabolisierung durch die Leber und des renalen Eliminationswegs von Emtricitabin ist es unwahrscheinlich, dass bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen eine Dosisanpassung von Truvada erforderlich wird (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Wenn Truvada 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 von Truvada bei Kindern im Alter von unter 18 Jahren ist nicht erwiesen (siehe Abschnitt 5.2).

Art der Anwendung

Truvada Tabletten sollten einmal täglich zu einer Mahlzeit eingenommen werden.

Bei Patienten mit Schluckbeschwerden kann Truvada 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 Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln

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

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

Dreifach-Nukleosid-Therapie

Im Rahmen einer Kombinationstherapie aus Tenofoviridisoproxilfumarat plus Lamivudin

Truvada® 200 mg/245 mg Filmtabletten



und Abacavir oder plus Lamivudin und Didanosin, in der jeweils alle drei Substanzen einmal täglich gegeben wurden, 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 Truvada mit einem dritten Nukleosidanalogen angewendet wird.

Opportunistische Infektionen

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

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.

Nierenfunktionsstörung

Emtricitabin und Tenofovir werden hauptsächlich über die Nieren durch glomeruläre Filtration und aktive tubuläre Sekretion ausgeschieden. Nierenversagen, Nierenfunktionsstörungen, erhöhtes Kreatinin, Hypophosphatämie und proximale Tubulopathie (einschließlich Fanconi-Syndrom) wurden in der klinischen Praxis im Zusammenhang mit der Einnahme von Tenofoviridisoproxilfumarat berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Es wird empfohlen, die Kreatinin-Clearance bei allen Patienten vor Beginn der Therapie mit Truvada zu berechnen und die Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance und Serumphosphat) bei Patienten ohne Risikofaktoren für eine Nierenfunktionsstörung nach 2 bis 4 Behandlungsmonaten, nach 3 Behandlungsmonaten und danach alle 3 bis 6 Monate zu überwachen. Bei Patienten mit einem Risiko für eine Nierenfunktionsstörung ist eine häufigere Überwachung der Nierenfunktion erforderlich.

Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 80 ml/min), einschließlich hämodialysepflichtige Patienten: Das renale Sicherheitsprofil von Truvada wurde nur in sehr begrenztem Umfang bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen untersucht (Kreatinin-Clearance < 80 ml/min). Es wird empfohlen, das Dosierungsintervall bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 49 ml/min anzupassen (siehe Abschnitt 4.2). Begrenzte Daten aus klinischen Studien zeigen, dass die verlängerten Dosierungsintervalle möglicherweise nicht optimal sind und zu einer erhöhten Toxizität und ungenügender Wirksamkeit führen könnten. Darüber hinaus zeigte sich in einer kleinen klinischen Studie bei einer Untergruppe von Patienten mit Kreatinin-Clearance-Werten zwischen 50 und 60 ml/min, welche alle

24 Stunden Tenofoviridisoproxilfumarat in Kombination mit Emtricitabin erhielten, dass die Exposition gegenüber Tenofovir 2–4 mal höher war und dass sich die Nierenfunktion verschlechterte (siehe Abschnitt 5.2). Deshalb ist es nötig, eine sorgfältige Nutzen-Risikobewertung durchzuführen und die Nierenfunktion engmaschig zu überwachen, wenn Truvada bei Patienten mit Kreatinin-Clearance-Werten < 60 ml/min angewendet wird. Außerdem sollte bei Patienten, die Truvada in verlängerten Dosierungsintervallen erhalten, das klinische Ansprechen auf die Behandlung engmaschig überwacht werden. Die Einnahme von Truvada 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).

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 Truvada 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 außerdem eine Unterbrechung der Therapie mit Truvada erwogen werden. Für den Fall, dass die Nierenfunktion kontinuierlich abnimmt, ohne dass ein anderer erkennbarer Grund vorliegt, sollte ebenfalls eine Unterbrechung der Therapie mit Truvada erwogen werden.

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

Bei Patienten mit Risikofaktoren für eine Nierenfunktionsstörung wurden unter der Behandlung mit Tenofoviridisoproxilfumarat Fälle von akutem Nierenversagen nach Beginn der Anwendung von hochdosierten oder mehreren nicht steroidal entzündungsfördernden Arzneimitteln (NSAIDs) berichtet. Falls Truvada gleichzeitig mit einem NSAID verabreicht wird, sollte die Nierenfunktion angemessen kontrolliert werden.

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

Patienten mit HIV-1-Mutationen

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

Wirkung auf die Knochen

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

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

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

HIV-infizierte Patienten mit Hepatitis-B- oder -C-Koinfektion

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.

Für eine optimale Behandlung der HIV-Infektion bei Patienten mit Hepatitis-B-Koinfektion (HBV) sollten Ärzte die aktuellen Therapieleitlinien für die HIV-Therapie beachten.

Bitte beachten Sie bei gleichzeitiger antiretroviraler Therapie zur Behandlung einer Hepatitis B oder C auch die jeweilige Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) der angewendeten Arzneimittel.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Truvada bei der Therapie der chronischen HBV-Infektion wurden nicht bestimmt. 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 Tenofoviridisoproxilfumarat eine Aktivität gegen HBV aufweisen, wenn sie im Rahmen einer antiretroviralen Kombinationstherapie zur Kontrolle der HIV-Infektion angewendet werden.

Das Absetzen der Therapie mit Truvada 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, die Truvada absetzen, sollten auch noch mehrere Monate nach Beendigung der Behandlung mit Truvada sorgfältig klinisch und durch Labortests überwacht werden. Eine erneute Hepatitis-B-Therapie kann erforderlich sein. Bei Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung oder Zirrhose wird eine Beendigung der Behandlung nicht empfohlen, da eine Exazerbation nach Behandlungsende zu einer Dekompensation führen kann.

Lebererkrankung

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Truvada wurden nicht bei Patienten mit zugrunde liegenden signifikanten Leberfunktionsstörungen bestimmt. Die Pharmakokinetik von Truvada und Emtricitabin wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen nicht untersucht, während die pharmakokinetischen Eigenschaften von Tenofovir bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen untersucht wurden. Dabei war keine Dosisanpassung erforderlich. Auf Grund der minimalen Metabolisierung durch die Leber und des renal Eliminationsweges von Emtricitabin ist es unwahrscheinlich, dass bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen eine Anpassung der Dosierung von Truvada erforderlich wäre (siehe Abschnitt 5.2).

Bei Patienten mit vorbestehender Leberfunktionsstörung, einschließlich einer chronischen aktiven Hepatitis, kommt es unter einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) häufiger zu Anomalien 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.

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

Für Nukleosid- und Nukleotid-Analoga wurde *in vitro* und *in vivo* nachgewiesen, dass sie mitochondriale Schädigungen unterschiedlichen Ausmaßes verursachen. Es liegen Berichte über mitochondriale Funktionsstörungen bei HIV-negativen Kleinkindern vor, die *in utero* und/oder postnatal gegenüber Nukleosid-Analoga exponiert waren. Die hauptsächlich berichteten Nebenwirkungen waren hämatologische Störungen (Anämie, Neutropenie) und Stoff-

wechselstörungen (Hyperlaktatämie, erhöhte Serum-Lipase-Werte). Diese Ereignisse sind meistens vorübergehend. Über einige spät auftretende neurologische Störungen (Hypertonus, Konvulsionen, Verhaltensänderungen) wurde berichtet. Ob diese neurologischen Störungen vorübergehend oder bleibend sind, ist derzeit nicht bekannt. Jedes Kind, das *in utero* gegenüber Nukleosid- bzw. Nukleotid-Analoga exponiert war, auch HIV-negative Kinder, soll klinisch und anhand von Laborparametern nachuntersucht werden und soll im Falle von relevanten Anzeichen oder Symptomen vollständig auf mögliche mitochondriale Funktionsstörungen hin untersucht werden. Diese Erkenntnisse haben keinen Einfluss auf die derzeitigen nationalen Empfehlungen zur Anwendung der antiretroviralen Therapie bei schwangeren Frauen zur Prävention einer vertikalen HIV-Transmission.

Immun-Reaktivierungs-Syndrom

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

Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow) vor, die im Rahmen einer antiretroviralen Therapie auftreten; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten.

Bei HIV-infizierten Patienten, die mit dem Hepatitis-B-Virus koinfiziert sind, können nach Beginn der antiretroviralen Therapie akute Exazerbationen der Hepatitis in Zusammenhang mit einem Immun-Reaktivierungs-Syndrom 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.

Ältere Patienten

Die Anwendung von Truvada bei Patienten im Alter von über 65 Jahren wurde nicht untersucht. Da ältere Patienten häufiger eine eingeschränkte Nierenfunktion aufweisen, ist bei der Behandlung dieser Patienten-gruppe mit Truvada Vorsicht geboten.

Truvada enthält Lactose-Monohydrat. Aus diesem Grund dürfen Patienten mit seltenen,

erblichen Krankheiten, wie einer Galaktose-Intoleranz, einem Laktase-Mangel oder einer Glukose-Galaktose-Malabsorption, dieses Präparat nicht anwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Da Truvada Emtricitabin und Tenofovir-disoproxilfumarat enthält, können alle Wechselwirkungen, die für die einzelnen Wirkstoffe ermittelt wurden, auch unter Truvada 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 Tenofovir-disoproxilfumarat 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 Tenofovir-disoproxilfumarat und anderen Arzneimitteln gering ist.

Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen

Aufgrund der Ähnlichkeit mit Emtricitabin dürfen keine anderen Cytidin-Analoga wie Lamivudin gleichzeitig mit Truvada angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Als Fixkombination darf Truvada nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln angewendet werden, die einen der Wirkstoffe Emtricitabin oder Tenofovir-disoproxilfumarat enthalten.

Truvada darf nicht gleichzeitig mit Adefovir-dipivoxil angewendet werden.

Didanosin: Die gleichzeitige Anwendung von Truvada und Didanosin wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 und Tabelle 1 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 Truvada und Arzneimitteln, die die Nierenfunktion beeinträchtigen oder um die aktive tubuläre Sekretion konkurrieren (z. B. Cidofovir), die Serumkonzentration von Emtricitabin, Tenofovir und/oder dem gleichzeitig angewendeten Arzneimittel erhöhen.

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

Weitere Wechselwirkungen

Wechselwirkungen zwischen den Wirkstoffen von Truvada und Proteasehemmern sowie nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmern sind in der nachstehenden Tabelle 1 aufgeführt, wobei „↑“ einen Anstieg bedeutet, „↓“ eine Abnahme, „↔“ keine Veränderung, „b.i.d.“ zweimal täglich und „q.d.“ einmal täglich. Wenn verfügbar,

Truvada® 200 mg/245 mg Filmtabletten



Tabelle 1: Wechselwirkungen zwischen den einzelnen Wirkstoffen von Truvada 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 Truvada (Emtricitabin 200 mg, Tenofoviridisoproxilfumarat 300 mg) |
|--|---|---|
| ANTIINFEKTIVA | | |
| Antiretrovirale Arzneimittel | | |
| Proteasehemmer | | |
| Atazanavir/Ritonavir/ Tenofoviridisoproxilfumarat (300 mg q.d./100 mg q.d./300 mg q.d.) | Atazanavir: AUC: ↓ 25 % (↓ 42 bis ↓ 3) C_{max} : ↓ 28 % (↓ 50 bis ↑ 5) C_{min} : ↓ 26 % (↓ 46 bis ↑ 10) Tenofovir: AUC: ↑ 37 % C_{max} : ↑ 34 % C_{min} : ↑ 29 % | Eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen. Höhere Tenofovir-Konzentrationen könnten Tenofovir-assoziierte unerwünschte Ereignisse, darunter Nierenfunktionsstörungen, verstärken. Die Nierenfunktion sollte engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4). |
| Atazanavir/Ritonavir/Emtricitabin | Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. | |
| Darunavir/Ritonavir/ Tenofoviridisoproxilfumarat (300 mg q.d./100 mg q.d./300 mg q.d.) | Darunavir: AUC: ↔ C_{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 22 % C_{min} : ↑ 37 % | Eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen. Höhere Tenofovir-Konzentrationen könnten Tenofovir-assoziierte unerwünschte Ereignisse, darunter Nierenfunktionsstörungen, verstärken. Die Nierenfunktion sollte engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4). |
| Darunavir/Ritonavir/Emtricitabin | Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. | |
| Lopinavir/Ritonavir/ Tenofoviridisoproxilfumarat (400 mg b.i.d./100 mg b.i.d./300 mg q.d.) | Lopinavir/Ritonavir: AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 32 % (↑ 25 bis ↑ 38) C_{max} : ↔ C_{min} : ↑ 51 % (↑ 37 bis ↑ 66) | Eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen. Höhere Tenofovir-Konzentrationen könnten Tenofovir-assoziierte unerwünschte Ereignisse, darunter Nierenfunktionsstörungen, verstärken. Die Nierenfunktion sollte engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4). |
| Lopinavir/Ritonavir/Emtricitabin | Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. | |
| NRTIs | | |
| Didanosin/Tenofoviridisoproxilfumarat | Die gleichzeitige Anwendung von Tenofovir-disoproxilfumarat und Didanosin führt zu einem Anstieg der systemischen Exposition gegenüber Didanosin um 40–60 %, wodurch das Risiko für Didanosin-bedingte Nebenwirkungen erhöht sein kann. Selten wurde über Pankreatitis und Laktatazidose, mitunter tödlich, berichtet. Die gleichzeitige Anwendung von Tenofoviridisoproxilfumarat und Didanosin 400 mg täglich war mit einer signifikanten Abnahme der CD4-Zellzahl assoziiert: Diese ist möglicherweise durch eine intrazelluläre Interaktion verursacht, die zu einem Anstieg an phosphoryliertem (d.h. aktivem) Didanosin führte. Wurde eine auf 250 mg verringerten Dosis von Didanosin gleichzeitig mit Tenofoviridisoproxilfumarat angewendet, wurde bei verschiedenen untersuchten Kombinationen eine hohe Rate an virologischem Versagen bei der Behandlung der HIV-Infektion berichtet. | Die gleichzeitige Anwendung von Truvada und Didanosin wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). |
| Didanosin/Emtricitabin | Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. | |

sind die 90%-Konfidenzintervalle in Klammern angegeben.

Studien, die mit anderen Arzneimitteln durchgeführt wurden

Emtricitabin: Emtricitabin hemmte *in vitro* keine der Stoffwechselreaktionen, die von einer der folgenden humanen CYP450-Isomere vermittelt werden: 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 und 3A4. Emtricitabin hemmte die für die Glucuronidierung verantwortlichen Enzymsysteme nicht.

Es gibt keine klinisch relevanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen bei gleich-

zeitiger Anwendung von Emtricitabin mit Indinavir, Zidovudin, Stavudin oder Famciclovir.

Tenofoviridisoproxilfumarat: Bei gleichzeitiger Anwendung von Lamivudin, Indinavir, Efavirenz, Nelfinavir oder Saquinavir (Ritonavir-geboostert), Methadon, Ribavirin, Rifampicin, Adefovirdipivoxil oder dem hormonellen Verhütungsmittel Norgestimat/Ethinylestradiol mit Tenofoviridisoproxilfumarat kam es zu keinerlei klinisch relevanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen.

Truvada: Die gleichzeitige Anwendung von Tacrolimus mit Truvada führte zu keinerlei klinisch relevanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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 Tenofoviridisoproxilfumarat hin. Tierex-

perimentelle Studien mit Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat ergaben keine Hinweise auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Falls notwendig kann daher eine Anwendung von Truvada 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 Truvada während der Stillzeit nicht angewendet werden.

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

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung zum Sicherheitsprofil

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

Bei mit Tenofoviridisoproxilfumarat behandelten Patienten wurden in seltenen Fällen Nierenfunktionsstörungen, Nierenversagen und proximale renale Tubulopathie (einschließlich Fanconi-Syndrom), manchmal mit nachfolgenden Knochenanomalien (selten beitragend zu Frakturen), berichtet. Eine Überwachung der Nierenfunktion wird bei Patienten, die mit Truvada behandelt werden, empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Die gleichzeitige Anwendung von Tenofoviridisoproxilfumarat und Didanosin wird nicht empfohlen, da dies zu einem erhöhten Risiko für Nebenwirkungen führen kann (siehe Abschnitt 4.5). Selten wurde über Pankreatitis und Laktatazidose, mitunter tödlich, berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Das Absetzen der Therapie mit Truvada bei Patienten mit einer HIV-Infektion und einer HBV-Koinfektion kann mit schweren akuten Exazerbationen der Hepatitis assoziiert sein (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen aus klinischen Studien und aus Erfahrungen nach der Zulassung, die zumindest möglicherweise mit der Behandlung mit den Wirkstoffen von Truvada in Zusammenhang stehen, sind in Tabelle 2 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 ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$).

Siehe Tabelle 2 auf Seite 6

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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

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

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

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

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

Kinder und Jugendliche

Die vorliegenden Sicherheitsdaten zu Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren sind unzureichend. Truvada wird für diese Patientengruppe nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Sonstige besondere Patientengruppe(n)

Ältere Patienten: Die Anwendung von Truvada bei Patienten über 65 Jahren wurde nicht untersucht. Da ältere Patienten häufiger eine eingeschränkte Nierenfunktion aufweisen, ist bei der Behandlung dieser Patientengruppe mit Truvada Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen:

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

Patienten mit HIV/HBV- oder HCV-Koinfektion:

Nur eine begrenzte Anzahl von Patienten in Studie GS-01-934 war mit HBV ($n = 13$) oder HCV ($n = 26$) koinfiziert. Das Nebenwirkungsprofil von Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat bei HIV-infizierten Patienten mit HBV- oder HCV-Koinfektion ähnelte dem von Patienten ohne Koinfektion. Wie jedoch bei dieser Patienten-Population zu erwarten, kamen erhöhte AST- und ALT-Werte häufiger vor als bei Patienten, die allein mit HIV infiziert sind.

Hepatitis-Exazerbationen nach Beendigung der Behandlung:

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3

D-53175 Bonn

Website: <http://www.bfarm.de>

4.9 Überdosierung

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

Truvada® 200 mg/245 mg Filmtabletten



Tabelle 2: Nebenwirkungen im tabellarischen Überblick, die gemäß den Erfahrungen aus klinischen Studien und den Erkenntnissen seit der Markteinführung mit den einzelnen Wirkstoffen von Truvada in Zusammenhang stehen

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

¹ Diese Nebenwirkung kann infolge einer proximalen renalen Tubulopathie auftreten. Liegt diese Erkrankung nicht vor, wird Tenofoviridisoproxilfumarat 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 Tenofoviridisoproxilfumarat, noch in dem sogenannten Expanded Access Programm für Tenofoviridisoproxilfumarat wurde diese Nebenwirkung beobachtet. Die Häufigkeitskategorie ist eine Schätzung anhand von statistischen Berechnungen, die auf der Gesamtzahl der Patienten basieren, die in randomisierten, kontrollierten klinischen Studien mit Emtricitabin behandelt wurden (n = 1.563) oder in randomisierten, kontrollierten klinischen Studien und im Rahmen des Expanded Access Programms mit Tenofoviridisoproxilfumarat behandelt wurden (n = 7.319).

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

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

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

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

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

Resistenz: *In vitro* 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 Tenofovir-disoproxilfumarat 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 Empfind-

lichkeit gegenüber Abacavir, Emtricitabin, Lamivudin und Tenofovir führt.

Patienten mit HIV-1, die drei oder mehr Thymidin-Analoga-assoziierte-Mutationen (TAMs) exprimierten, darunter auch entweder die M41L-Mutation oder die L210W-Mutation der Reversen Transkriptase, wiesen eine reduzierte Empfindlichkeit gegenüber Tenofovir-disoproxilfumarat auf.

Resistenzentwicklung *in vivo* (antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten): 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/Tenofovir-disoproxilfumarat/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/Tenofovir-disoproxilfumarat-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/Tenofovir-disoproxilfumarat/Efavirenz-

Gruppe und bei Viren von 21 von 29 (72 %) Patienten der Vergleichsgruppe.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In einer nicht verblindeten, randomisierten klinischen Studie (GS-01-934) erhielten antiretroviral nicht vorbehandelte HIV-1-infizierte Patienten entweder einmal täglich eine Therapie mit Emtricitabin, Tenofovir-disoproxilfumarat und Efavirenz (n = 255) oder zweimal täglich eine Fixkombination aus Lamivudin und Zidovudin (Combivir) plus einmal täglich Efavirenz (n = 254). Die Patienten des Emtricitabin/Tenofovir-disoproxilfumarat Behandlungsarms erhielten von Woche 96 bis Woche 144 Truvada 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, Tenofovir-disoproxilfumarat und Efavirenz eine überlegene Wirksamkeit im Vergleich zur Fixkombination Lamivudin und Zidovudin (Combivir) und Efavirenz aufwies (siehe Tabelle 3). Die Daten zu den sekundären Endpunkten nach 144 Wochen sind auch in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Daten zur Wirksamkeit nach 48 und 144 Wochen aus der Studie GS-01-934 in der Emtricitabin, Tenofovir-disoproxilfumarat 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 + Tenofovir- disoproxil- fumarat + Efavirenz | Lamivudin + Zidovudin + Efavirenz | Emtricitabin + Tenofovir- disoproxil- fumarat + 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, Tenofovir-disoproxilfumarat und Efavirenz und von Woche 96 bis Woche 144 mit Truvada 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

Truvada® 200 mg/245 mg Filmtabletten



In einer weiteren randomisierten klinischen Studie (M02-418) wurden 190 antiretroviral nicht vorbehandelte, erwachsene Patienten einmal täglich mit Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat in Kombination mit Lopinavir/Ritonavir einmal oder zweimal täglich behandelt. Nach 48 Wochen lagen die HIV-1-RNA-Werte bei 70 % der Patienten, die einmal täglich Lopinavir und Ritonavir erhalten hatten und bei 64 % der Patienten, die zweimal täglich Lopinavir und Ritonavir erhalten hatten, unterhalb von 50 Kopien/ml. Der mittlere Anstieg der CD4-Zellzahl gegenüber dem Ausgangswert betrug + 185 Zellen/mm³ unter Lopinavir/Ritonavir einmal täglich und + 196 Zellen/mm³ unter Lopinavir/Ritonavir zweimal täglich.

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

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Truvada bei Kindern im Alter von unter 18 Jahren ist nicht erwiesen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

Verteilung

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

bei Plasmaproteinen bzw. 7,2 % bei Serumproteinen.

Biotransformation

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

Alter

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

Im Allgemeinen ähnelt die Pharmakokinetik von Emtricitabin bei Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen (im Alter von 4 Monaten bis zu 18 Jahren) der von Erwachsenen. Es wurden keine pharmakokinetischen Studien zur Anwendung von Tenofovir bei Kindern

und Jugendlichen (im Alter von unter 18 Jahren) durchgeführt.

Nierenfunktionsstörung

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

Die mittlere Exposition (% Variationskoeffizient) gegenüber Emtricitabin stieg von 12 µg·h/ml (25 %) bei Patienten mit normaler Nierenfunktion auf 20 µg·h/ml (6 %) bei Patienten mit einer leichten, 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 (% Variationskoeffizient) 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.

Es ist zu erwarten, dass das verlängerte Dosierungsintervall von Truvada bei Patienten mit einer mittelgradigen Nierenfunktionsstörung zu höheren maximalen Plasmakonzentrationen und niedrigeren C_{min}-Werten führt als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Über die klinischen Folgen ist nichts bekannt.

Bei hämodialysepflichtigen Patienten 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 µg·h/ml (19 %) und gegenüber Tenofovir über 48 Stunden auf 42.857 ng·h/ml (29 %).

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 49 ml/min wird eine Anpassung des Dosierungsintervalls für Truvada empfohlen. Truvada ist nicht geeignet für Patienten mit Cl_{Cr} < 30 ml/min oder für dialysepflichtige Patienten (siehe Abschnitt 4.2).

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



Truvada® 200 mg/245 mg Filmtabletten

Anstieg der Exposition gegenüber Tenofovir und eine Verschlechterung der Nierenfunktion.

Leberfunktionsstörung

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Truvada wurden nicht bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung geprüft. Dennoch ist es unwahrscheinlich, dass eine Dosisanpassung für Patienten mit Leberfunktionsstörungen erforderlich wird.

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

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

sorption 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-/postnatalen Studien mit Tenofoviridisoproxilfumarat allerdings waren in maternaltoxischen Dosierungen die Lebensfähigkeit und das Gewicht der Jungtiere verringert.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Croscarmellose-Natrium
Lactose-Monohydrat
Magnesiumstearat (E572)
Mikrokristalline Cellulose (E460)
Vorverkleisterte Stärke (glutenfrei)

Tablettenfilm:

Triacetin (E1518)
Hypromellose (E464)
Indigocarmin (E132)
Lactose-Monohydrat
Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Flasche aus Niederdruckpolyethylen (HDPE) mit kindergesichertem Verschluss aus Polypropylen, die 30 Filmtabletten und Silicagel-Trocknungsmittel enthält.

Die folgenden Packungsgrößen sind verfügbar: Umkartons mit 1 Flasche, die 30 Filmtabletten enthält, und Umkartons mit 90

(3 Flaschen mit je 30) Filmtabletten. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Gilead Sciences International Limited
Cambridge
CB21 6GT
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/04/305/001
EU/1/04/305/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erstzulassung:
21. Februar 2005
Datum der letzten Verlängerung:
20. Januar 2010

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2016

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

GILEAD Sciences GmbH
Fraunhoferstraße 17
82152 Martinsried b. München
Telefon: (089) 89 98 90-0
Fax: (089) 89 98 90-90

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt