

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil Krka d.d. 200 mg/245 mg Filmtabletten

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Filmtablette enthält 200 mg Emtricitabin und 245 mg Tenofoviridisoproxil (entsprechend 300,7 mg Tenofoviridisoproxilsuccinat bzw. 136 mg Tenofovir).

### Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 80 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Filmtablette (Tablette).

Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil Krka d.d. Filmtablettensind blau, oval und beidseitig nach außen gewölbt mit den Abmessungen 20 mm x 10 mm.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil Krka d.d. 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 Therapie sollte nur durch einen Arzt eingeleitet werden, der in der Behandlung der HIV-Infektion erfahren ist.

#### Dosierung

*Erwachsene:* Eine Tablette einmal täglich.

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

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

Falls es innerhalb von 1 Stunde nach der Einnahme von Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil Krka d.d. zu Erbrechen kommt, sollte eine weitere Tablette eingenommen werden. Falls es später als 1 Stunde nach der Einnahme von Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil Krka d.d. 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 Krka d.d. nur dann eingesetzt werden, wenn der mögliche Nutzen gegenüber dem möglichen Risiko überwiegt. Siehe Tabelle 1.

**Tabelle 1: Dosierungsempfehlungen bei Personen mit Nierenfunktionsstörung**

	<b>Behandlung einer HIV-1-Infektion</b>
Leichte Nierenfunktionsstörung (CrCl 50-80 ml/min)	Begrenzte Daten aus klinischen Studien unterstützen die einmal tägliche Dosierung von Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Krka d.d. (siehe Abschnitt 4.4).
Mittelgradige Nierenfunktionsstörung (CrCl 30-49 ml/min)	Es wird empfohlen, Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Krka d.d. 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/Tenofovirdisoproxil Krka d.d. wird nicht empfohlen, weil die erforderliche Dosisreduktion mit der Kombinationstablette nicht erreicht werden kann.

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

#### Art der Anwendung

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

Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Krka d.d. -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 Krka d.d. sollte bei antiretroviral vorbehandelten 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.

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

Das Absetzen der Therapie mit Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Krka d.d. bei Patienten mit HBV-Infektion kann mit schweren akuten Exazerbationen der Hepatitis einhergehen. Patienten mit HBV-Infektion, die Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Krka d.d. absetzen, sollten auch nach Beendigung der Behandlung mit Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Krka d.d. 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 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 Krka d.d. 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 mit Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Krka d.d. 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 Serumphosphatspiegel  $< 1,5$  mg/dl (0,48 mmol/l) oder mit einer auf  $< 50$  ml/min erniedrigten Kreatinin-Clearance, die Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Krka d.d. erhalten, sollte die Nierenfunktion innerhalb einer Woche erneut kontrolliert werden. Dabei sollte auch eine Bestimmung des Blutzuckers, der Kaliumkonzentration im Blut sowie der Glukosekonzentration im Urin erfolgen (siehe „Proximale Tubulopathie“ in Abschnitt 4.8). Bei Patienten, bei denen die Kreatinin-Clearance auf  $< 50$  ml/min oder der Serumphosphatspiegel auf  $< 1,0$  mg/dl (0,32 mmol/l) gesunken ist, sollte eine Unterbrechung der Therapie mit Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Krka d.d. erwogen werden. Für den Fall, dass die Verschlechterung der Nierenfunktion fortschreitet, ohne dass ein anderer erkennbarer Grund vorliegt, sollte ebenfalls eine Unterbrechung der Therapie mit Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Krka d.d. erwogen werden.

Das renale Sicherheitsprofil von Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil 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 Krka d.d. bei Patienten mit Kreatinin-Clearance-Werten  $< 60$  ml/min angewendet wird. Außerdem sollte bei Patienten, die Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Krka d.d. in verlängerten Dosierungsintervallen erhalten, das klinische Ansprechen auf die Behandlung engmaschig überwacht werden. Die Einnahme von Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Krka d.d. 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 schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer ART eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln, die zu schweren klinischen Verläufen oder Verschlechterung von Symptomen führt. Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn der ART beobachtet. Entsprechende Beispiele sind CMV-Retinitis, disseminierte und/oder lokalisierte mykobakterielle Infektionen und *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie. Jedes Entzündungssymptom ist zu bewerten; falls notwendig ist eine Behandlung einzuleiten. Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow) vor, die im Rahmen einer Immun-Reaktivierung auftraten; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten.

#### Opportunistische Infektionen

HIV-1-infizierte Patienten, die Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Krka d.d. 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 Gelenkbeschwerden 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/Tenofoviridisoproxil Krka d.d. vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5). Ist die gleichzeitige Einnahme von Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil Krka d.d. 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 Tenofoviridisoproxil Fälle von akutem Nierenversagen nach Beginn der Anwendung von hochdosierten oder mehreren nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) berichtet. Falls Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil Krka d.d. gleichzeitig mit einem NSAR angewendet wird, sollte die Nierenfunktion angemessen kontrolliert werden.

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

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

### *Anwendung mit Ledipasvir und Sofosbuvir*

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

In Verbindung mit Ledipasvir/Sofosbuvir und einem pharmakokinetischen Wirkungsverstärker wurde die Unbedenklichkeit von Tenofoviridisoproxil 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 Tenofoviridisoproxil und einem geboosterten HIV-Proteaseinhibitor erhalten, müssen im Hinblick auf mit Tenofoviridisoproxil assoziierte unerwünschte Ereignisse überwacht werden.

### *Gleichzeitige Anwendung von Tenofoviridisoproxil 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 Tenofoviridisoproxil 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 Tenofoviridisoproxil angewendet, wurde bei verschiedenen untersuchten Kombinationen eine hohe Rate an virologischem Versagen berichtet.

#### Dreifach-Nukleosid-Therapie

Im Rahmen einer Kombinationstherapie aus Tenofoviridisoproxil 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/Tenofoviridisoproxil Krka d.d. mit einem dritten Nukleosidanalogon angewendet wird.

#### Ältere Personen

Die Anwendung von Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil 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/Tenofoviridisoproxil Krka d.d. bei älteren Personen Vorsicht geboten.

Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil Krka d.d. enthält 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.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

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

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

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

#### Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen

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

*Didanosin:* Die gleichzeitige Anwendung von Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil Krka d.d. und Didanosin wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 und Tabelle 2).

*Arzneimittel, die über die Niere ausgeschieden werden:* Da Emtricitabin und Tenofovir hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden werden, kann die gleichzeitige Anwendung von Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil Krka d.d. 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, Foscarnet, Ganciclovir, Pentamidin,



Vancomycin, Cidofovir oder Interleukin-2 sollte die Anwendung von Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil Krka d.d. vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

#### Weitere Wechselwirkungen

Wechselwirkungen zwischen Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil 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.

**Tabelle 2: Wechselwirkungen zwischen den einzelnen Wirkstoffen von Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil und anderen Arzneimitteln**

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> mit 90 %-Konfidenzintervall, sofern verfügbar (Mechanismus)	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil Krka d.d. (Emtricitabin 200 mg, Tenofoviridisoproxil 245 mg)
<b>ANTIINFEKTIVA</b>		
<b>Antiretrovirale Arzneimittel</b>		
<b>Proteasehemmer</b>		
Atazanavir/Ritonavir/ Tenofoviridisoproxil (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25 % (↓ 42 bis ↓ 3) C <sub>max</sub> : ↓ 28 % (↓ 50 bis ↑ 5) C <sub>min</sub> : ↓ 26 % (↓ 46 bis ↑ 10)  Tenofovir: AUC: ↑ 37 % C <sub>max</sub> : ↑ 34 % C <sub>min</sub> : ↑ 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/ Tenofoviridisoproxil (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Darunavir: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofovir: AUC: ↑ 22 % C <sub>min</sub> : ↑ 37 %	Eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen. Höhere Tenofovir-Konzentrationen könnten Tenofovir-assoziierte unerwünschte Ereignisse, darunter Nierenfunktionsstörungen, verstärken. Die Nierenfunktion sollte engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).
Darunavir/Ritonavir/Emtricitabin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
Lopinavir/Ritonavir/ Tenofoviridisoproxil (400 mg b.i.d./100 mg b.i.d./245 mg q.d.)	Lopinavir/Ritonavir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofovir: AUC: ↑ 32 % (↑ 25 bis ↑ 38) C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 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.	
<b>NRTIs</b>		

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> mit 90 %-Konfidenzintervall, sofern verfügbar (Mechanismus)	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil Krka d.d. (Emtricitabin 200 mg, Tenofoviridisoproxil 245 mg)
Didanosin/ Tenofoviridisoproxil	Die gleichzeitige Anwendung von Tenofoviridisoproxil 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 Tenofoviridisoproxil 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 Tenofoviridisoproxil angewendet, wurde bei verschiedenen untersuchten Kombinationen eine hohe Rate an virologischem Versagen bei der Behandlung der HIV-Infektion berichtet.	Die gleichzeitige Anwendung von Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil Krka d.d. und Didanosin wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
Didanosin/Emtricitabin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
Lamivudin/ Tenofoviridisoproxil	Lamivudin: AUC: ↓ 3 % (↓ 8 % bis ↑ 15) C <sub>max</sub> : ↓ 24 % (↓ 44 bis ↓ 12) C <sub>min</sub> : nicht untersucht  Tenofovir: AUC: ↓ 4 % (↓ 15 bis ↑ 8) C <sub>max</sub> : ↑ 102 % (↓ 96 bis ↑ 108) C <sub>min</sub> : nicht untersucht	Lamivudin und Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil Krka d.d. dürfen nicht gleichzeitig angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).
Efavirenz/ Tenofoviridisoproxil	Efavirenz: AUC: ↓ 4 % (↓ 7 bis ↓ 1) C <sub>max</sub> : ↓ 4 % (↓ 9 bis ↑ 2) C <sub>min</sub> : nicht untersucht  Tenofovir: AUC: ↓ 1 % (↓ 8 bis ↑ 6) C <sub>max</sub> : ↑ 7 % (↓ 6 bis ↑ 22) C <sub>min</sub> : nicht untersucht	Eine Dosisanpassung von Efavirenz ist nicht erforderlich.
<b>ANTIINFEKTIVA</b>		

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> mit 90 %-Konfidenzintervall, sofern verfügbar (Mechanismus)	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil Krka d.d. (Emtricitabin 200 mg, Tenofoviridisoproxil 245 mg)
<b>Virostatika gegen das Hepatitis-B-Virus (HBV)</b>		
Adefovirdipivoxil/ Tenofoviridisoproxil	Adefovirdipivoxil: AUC: ↓ 11 % (↓ 14 bis ↓ 7) C <sub>max</sub> : ↓ 7 % (↓ 13 bis ↓ 0) C <sub>min</sub> : nicht untersucht  Tenofovir: AUC: ↓ 2 % (↓ 5 bis ↑ 0) C <sub>max</sub> : ↓ 1 % (↓ 7 bis ↑ 6) C <sub>min</sub> : nicht untersucht	Adefovirdipivoxil und Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil Krka d.d. dürfen nicht gleichzeitig angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).
<b>Virostatika gegen das Hepatitis-C-Virus (HCV)</b>		
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (200 mg/245 mg q.d.) <sup>1</sup>	Ledipasvir: AUC: ↑ 96 % (↑ 74 bis ↑ 121) C <sub>max</sub> : ↑ 68 % (↑ 54 bis ↑ 84) C <sub>min</sub> : ↑ 118 % (↑ 91 bis ↑ 150)  Sofosbuvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔  GS-331007 <sup>2</sup> : AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 42 % (↑ 34 bis ↑ 49)  Atazanavir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 63 % (↑ 45 bis ↑ 84)  Ritonavir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 45 % (↑ 27 bis ↑ 64)  Emtricitabin: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofovir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 47 % (↑ 37 bis ↑ 58) C <sub>min</sub> : ↑ 47 % (↑ 38 bis ↑ 57)	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Tenofovir, bedingt durch eine gleichzeitige Verabreichung von Tenofoviridisoproxil, Ledipasvir/Sofosbuvir und Atazanavir/Ritonavir können verstärkt zu mit Tenofoviridisoproxil assoziierten unerwünschten Ereignissen führen, einschließlich Nierenfunktionsstörungen. Die Unbedenklichkeit von Tenofoviridisoproxil bei Verabreichung mit Ledipasvir/Sofosbuvir und einem pharmakokinetischen Wirkungsverstärker (z. B. Ritonavir oder Cobicistat) wurde nicht bestätigt.  Wenn keine Alternativen zur Verfügung stehen, sollte diese Kombination mit Vorsicht und unter engmaschiger Überwachung der Nierenfunktion angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil	Ledipasvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Sofosbuvir:	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Tenofovir, bedingt durch eine gleichzeitige Verabreichung von Tenofoviridisoproxil, Ledipasvir/Sofosbuvir und

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> mit 90 %-Konfidenzintervall, sofern verfügbar (Mechanismus)	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit <b>Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil Krka d.d.</b> <b>(Emtricitabin 200 mg, Tenofoviridisoproxil 245 mg)</b>
(200 mg/245 mg q.d.) <sup>1</sup>	<p>AUC: ↓ 27 % (↓ 35 bis ↓ 18) C<sub>max</sub>: ↓ 37 % (↓ 48 bis ↓ 25)</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 48 % (↑ 34 bis ↑ 63)</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 50 % (↑ 42 bis ↑ 59) C<sub>max</sub>: ↑ 64 % (↑ 54 bis ↑ 74) C<sub>min</sub>: ↑ 59 % (↑ 49 bis ↑ 70)</p>	<p>Darunavir /Ritonavir können verstärkt zu mit Tenofoviridisoproxil assoziierten unerwünschten Ereignissen führen, einschließlich Nierenfunktionsstörungen. Die Unbedenklichkeit von Tenofoviridisoproxil 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/Tenofoviridisoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Ledipasvir: AUC: ↓ 34 % (↓ 41 bis ↓ 25) C<sub>max</sub>: ↓ 34 % (↓ 41 bis ↑ 25) C<sub>min</sub>: ↓ 34 % (↓ 43 bis ↑ 24)</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</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>

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> mit 90 %-Konfidenzintervall, sofern verfügbar (Mechanismus)	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil Krka d.d. (Emtricitabin 200 mg, Tenofoviridisoproxil 245 mg)
	Tenofovir: AUC: ↑ 98 % (↑ 77 bis ↑ 123) C <sub>max</sub> : ↑ 79 % (↑ 56 bis ↑ 104) C <sub>min</sub> : ↑ 163 % (↑ 137 bis ↑ 197)	
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	Ledipasvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Sofosbuvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔  GS-331007 <sup>2</sup> : AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Emtricitabin: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Rilpivirine: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofovir: AUC: ↑ 40 % (↑ 31 bis ↑ 50) C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 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).

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> mit 90 %-Konfidenzintervall, sofern verfügbar (Mechanismus)	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil Krka d.d. (Emtricitabin 200 mg, Tenofoviridisoproxil 245 mg)
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 19 % (↓ 40 bis ↑ 10)</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 23 % (↓ 30 bis ↑ 16)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 25 % (↑ 8 bis ↑ 45) C<sub>min</sub>: ↔</p>	Eine Dosisanpassung ist nicht notwendig.
Ribavirin/Tenofoviridisoproxil	<p>Ribavirin: AUC: ↑ 26 % (↑ 20 bis ↑ 32) C<sub>max</sub>: ↓ 5 % (↓ 11 bis ↑ 1) C<sub>min</sub>: nicht untersucht</p>	Eine Dosisanpassung von Ribavirin ist nicht erforderlich.
<b>Virostatika gegen das Herpesvirus</b>		
Famciclovir/Emtricitabin	<p>Famciclovir: AUC: ↓ 9 % (↓ 16 bis ↓ 1) C<sub>max</sub>: ↓ 7 % (↓ 22 bis ↑ 11) C<sub>min</sub>: nicht untersucht</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↓ 7 % (↓ 13 bis ↓ 1) C<sub>max</sub>: ↓ 11 % (↓ 20 bis ↑ 1) C<sub>min</sub>: nicht untersucht</p>	Eine Dosisanpassung von Famciclovir ist nicht erforderlich.
<b>Antimykobakterielle Substanzen</b>		
Rifampicin/Tenofoviridisoproxil	<p>Tenofovir: AUC: ↓ 12 % (↓ 16 bis ↓ 8) C<sub>max</sub>: ↓ 16 % (↓ 22 bis ↓ 10) C<sub>min</sub>: ↓ 15 % (↓ 12 bis ↓ 9)</p>	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
<b>ORALE KONTRAZEPTIVA</b>		

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

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

<sup>2</sup> Wichtigster zirkulierender Metabolit von Sofosbuvir.

#### 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 Tenofoviridisoproxil hin. Tierexperimentelle Studien mit Emtricitabin und Tenofoviridisoproxil ergaben keine Hinweise auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Falls notwendig kann daher eine Anwendung von Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil Krka d.d. während der Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.

##### Stillzeit

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

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

### Fertilität

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

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Personen, die Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil Krka d.d. einnehmen, sollten allerdings darüber informiert werden, dass sowohl in Zusammenhang mit der Anwendung von Emtricitabin als auch mit der Anwendung von Tenofoviridisoproxil 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 Tenofoviridisoproxil als möglich oder wahrscheinlich erachtet wurde, waren Übelkeit (12 %) und Diarrhoe (7 %). Das Sicherheitsprofil von Emtricitabin und Tenofoviridisoproxil 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 Tenofoviridisoproxil und Emtricitabin in Zusammenhang stehen, sind in Tabelle 3 nach Organsystem und Häufigkeit gegliedert. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Die Häufigkeiten sind definiert als sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ) oder selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ).

**Tabelle 3: Nebenwirkungen im tabellarischen Überblick, die gemäß den Erfahrungen aus klinischen Studien und den Erkenntnissen seit der Markteinführung von Tenofoviridisoproxil und Emtricitabin in Zusammenhang stehen**

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



Häufigkeit	Emtricitabin	Tenofoviridisoproxil
<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) <sup>2</sup>	
Gelegentlich:	Angioödem <sup>3</sup>	
Selten:		Angioödem
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:</i>		
Sehr häufig:	erhöhte Kreatinkinase	
Gelegentlich:		Rhabdomyolyse <sup>1</sup> , Muskelschwäche <sup>1</sup>
Selten:		Osteomalazie (sich äußernd durch Knochenschmerzen und selten beitragend zu Frakturen) <sup>1,3</sup> , Myopathie <sup>1</sup>
<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 interstitieller Nephritis) <sup>3</sup> , nephrogener Diabetes insipidus
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:</i>		
Sehr häufig:		Asthenie
Häufig:	Schmerzen, Asthenie	

<sup>1</sup> Diese Nebenwirkung kann infolge einer proximalen renalen Tubulopathie auftreten. Liegt diese Erkrankung nicht vor, wird Tenofoviridisoproxil nicht als Ursache betrachtet.

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

<sup>3</sup> 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 Tenofoviridisoproxil, noch in dem sogenannten Expanded Access Programm für Tenofoviridisoproxil 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 Tenofoviridisoproxil behandelt wurden (n = 7.319).

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

*Nierenfunktionsstörungen:* Da Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil Krka d.d. 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 Tenofoviridisoproxil ab oder verbesserte sich. Allerdings verbesserte sich bei einigen HIV-1-infizierten Patienten trotz des Absetzens von Tenofoviridisoproxil die verringerte Kreatinin-Clearance nicht wieder vollständig. Bei Patienten mit einem Risiko für eine Nierenfunktionsstörung (beispielsweise Patienten mit schon bestehenden Risikofaktoren für eine Nierenfunktionsstörung, fortgeschrittener HIV-Erkrankung oder Patienten, die gleichzeitig nephrotoxische Arzneimittel erhalten) besteht ein erhöhtes Risiko, dass es bei ihnen trotz des Absetzens von Tenofoviridisoproxil zu einer unvollständigen Erholung der Nierenfunktion kommt (siehe Abschnitt 4.4).

*Wechselwirkungen mit Didanosin:* Die gleichzeitige Anwendung von Tenofoviridisoproxil 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

Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil Krka d.d. wird für diese Patientengruppe nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

#### Sonstige besondere Populationen

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

*Patienten mit HIV/HBV- oder HCV-Koinfektion:* Das Nebenwirkungsprofil von Emtricitabin und Tenofoviridisoproxil bei einer begrenzten Anzahl HIV-infizierter Patienten in Studie GS-01-934, die mit HBV (n = 13) oder HCV (n = 26) koninfiziert waren, ähnelte dem von Patienten ohne

Koinfektion. Wie jedoch bei dieser Patienten-Population zu erwarten, kamen erhöhte AST- und ALT-Werte häufiger vor als bei Patienten, die allein mit HIV infiziert sind.

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

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

### **4.9 Überdosierung**

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

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

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

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

#### Wirkmechanismus

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

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

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

#### Antivirale Aktivität *in vitro*

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

#### Resistenz

*In vitro:* *In vitro* und bei einigen HIV-1-infizierten Patienten wurden Resistenzen beschrieben – bei Emtricitabin aufgrund der Entwicklung der M184V/I-Mutation oder bei Tenofovir aufgrund der Entwicklung der K65R-Mutation. Emtricitabin-resistente Viren mit der M184V/I-Mutation waren kreuzresistent gegenüber Lamivudin, blieben aber empfindlich gegenüber Didanosin, Stavudin, Tenofovir und Zidovudin. Die K65R-Mutation kann auch durch Abacavir oder Didanosin selektiert werden und vermindert die Empfindlichkeit gegenüber diesen Substanzen sowie gegenüber Lamivudin, Emtricitabin und Tenofovir. Die Anwendung von 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 entweder die M41L-Mutation oder die L210W-Mutation der Reversen Transkriptase, weist eine reduzierte Empfindlichkeit gegenüber Tenofovirdisoproxil auf.

*In vivo – HIV-1-Behandlung:* 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

*Behandlung einer HIV-1-Infektion:* 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 log<sub>10</sub> Kopien/ml) sowie CD4-Zellzahlen (233 und 241 Zellen/mm<sup>3</sup>). 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). Die Daten zu den sekundären Endpunkten nach 144 Wochen sind auch in Tabelle 4 dargestellt.

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

	GS-01-934	GS-01-934
--	-----------	-----------

	<b>Behandlungsdauer 48 Wochen</b>		<b>Behandlungsdauer 144 Wochen</b>	
	Emtricitabin+ Tenofoviridisoproxil+ Efavirenz	Lamivudin+ Zidovudin+Efavi- renz	Emtricitabin+ Tenofoviridisoproxil+ Efavirenz	Lamivudin+ Zidovudin+Efavi- renz
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 <sup>3</sup> )	+190	+158	+312	+271
p-Wert	0,002 <sup>a</sup>		0,089 <sup>a</sup>	
Unterschied (95 %CI)	32 (9 bis 55)		41 (4 bis 79)	

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

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

TLOVR = Time to Loss of Virologic Response

a: Van Elteren Test

In einer randomisierten klinischen Studie (M02-418) wurden 190 antiretroviral nicht vorbehandelte, erwachsene Patienten einmal täglich mit Emtricitabin und Tenofoviridisoproxil 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/mm<sup>3</sup> und +196 Zellen/mm<sup>3</sup>.

Begrenzte klinische Erfahrungen bei HIV-infizierten Patienten mit HBV-Koinfektion weisen darauf hin, dass die Therapie mit Emtricitabin oder Tenofoviridisoproxil in Kombination mit einer anderen antiretroviralen Kombinationstherapie zur Kontrolle der HIV-Infektion zu einer Senkung des HBV-DNA-Titers führt (Senkung um 3 log<sub>10</sub> bzw. Senkung um 4 bis 5 log<sub>10</sub>) (siehe Abschnitt 4.4).

### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil bei Kindern im Alter von unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil 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/Tenofovirdisoproxil-Filmtablette mit einer Emtricitabin-200-mg-Hartkapsel in Kombination mit einer Tenofovirdisoproxil-245-mg-Filmtablette wurde nach Anwendung der Einzeldosierungen bei nüchternen Probanden untersucht. Nach oraler Anwendung von Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil an Probanden werden Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil schnell resorbiert, und Tenofovirdisoproxil 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/Tenofovirdisoproxil zusammen mit einer fettreichen oder einer leichten Mahlzeit zu einer Verzögerung von circa einer Dreiviertelstunde bis zum Erreichen der maximalen Tenofovir-Konzentration und zu einem Anstieg der AUC von Tenofovir um ca. 35 % und der  $C_{\max}$  von Tenofovir um ca. 15 %. Um die Resorption von Tenofovir zu optimieren, wird empfohlen, Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Krka d.d. 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 hemmten *in vitro* die Metabolisierung von Arzneimitteln, die von einem der wichtigen humanen CYP450-Isoenzyme, die an der Biotransformation von Arzneimitteln beteiligt sind, vermittelt wird. Emtricitabin hemmte auch nicht das für die Glucuronidierung verantwortliche Enzym Uridin-5'-Diphosphoglucuronyl-Transferase.

### Elimination

Emtricitabin wird primär über die Nieren eliminiert, wobei die Dosis vollständig mit dem Urin (ca. 86 %) und der Fäzes (ca. 14 %) ausgeschieden wird. Dabei lagen 13 % der Emtricitabin-Dosis im Urin in Form von drei Metaboliten vor. Die systemische Clearance von Emtricitabin betrug im Durchschnitt 307 ml/min. Nach oraler Anwendung liegt die 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/Tenofovirdisoproxil 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  $\geq 35$  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 oder 6,5 mg/kg Körpergewicht Tenofovirdisoproxil 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 erreicht wurde. Es wurden keine pharmakokinetischen Studien mit Tenofovirdisoproxil 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/Tenofovirdisoproxil 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 ( $Cl_{Cr}$ ) zu Beginn bestimmt (normale Nierenfunktion bei  $Cl_{Cr} > 80$  ml/min, leichte Nierenfunktionsstörung bei  $Cl_{Cr} = 50-79$  ml/min, mittelgradige Nierenfunktionsstörung bei  $Cl_{Cr} = 30-49$  ml/min und schwere Nierenfunktionsstörung bei  $Cl_{Cr} = 10-29$  ml/min).

Die mittlere Exposition (% Variationskoeffizient) gegenüber Emtricitabin stieg von 12  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  (25 %) bei Probanden mit normaler Nierenfunktion auf 20  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  (6 %) bei Probanden mit einer leichten, auf 25  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  (23 %) bei Probanden mit einer mittelgradigen Nierenfunktionsstörung und auf 34  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  (6 %) bei Probanden mit einer schweren Nierenfunktionsstörung. Die mittlere Exposition (% Variationskoeffizient) gegenüber Tenofovir stieg von 2.185  $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$  (12 %) bei Probanden mit normaler Nierenfunktion auf 3.064  $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$  (30 %) bei Probanden mit einer leichten Nierenfunktionsstörung, auf 6.009  $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$  (42 %) bei Probanden mit einer mittelgradigen Nierenfunktionsstörung und auf 15.985  $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$  (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  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  (19 %) und gegenüber Tenofovir über 48 Stunden auf 42.857  $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$  (29 %).

Zur Untersuchung der Sicherheit, antiviralen Wirksamkeit und Pharmakokinetik von Tenofovirdisoproxil 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 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 %) ng/ml, die  $AUC_{0-\infty}$  betrug 2.050 (50,8 %) ng•h/ml. Bei Probanden 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 Probanden 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.

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

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

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

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



*Kombination von Emtricitabin und Tenofoviridisoproxil:* 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:*

Vorverkleisterte Stärke  
Croscarmellose-Natrium  
Lactose-Monohydrat  
Mikrokristalline Cellulose  
Natriumstearyl fumarat  
Stearinsäure

#### *Tablettenfilm:*

Hypromellose 5 cP  
Titandioxid (E171)  
Macrogol  
Indigocarmin-Aluminiumsalz (E132)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre

Haltbarkeit nach Anbruch der Flasche: 1 Monat.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

#### *Blisterpackung*

Nicht über 30°C lagern.

In der Original-Blisterpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit und Licht zu schützen.

#### *HDPE-Flasche*

Nicht über 30°C lagern.

Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit und Licht zu schützen.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

#### *Blisterpackungen*

OPA/Al/PE+DES/- Aluminiumblisterpackung.

Packungsgrößen: 28 und 84 Filmtabletten.

#### *HDPE-Flaschen*

Flasche aus Niederdruckpolyethylen (HDPE) mit einem Polypropylenverschluss mit einem integrierten Silicagel-Trockenmittel.

Packungsgrößen: 30 Filmtabletten (1x30) und 90 Filmtabletten (3x30).

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**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slowenien

#### **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

*Blisterpackung*

28 Filmtabletten: EU/1/17/1182/001

84 Filmtabletten: EU/1/17/1182/003

*Flasche*

30 Filmtabletten: EU/1/17/1182/002

90 (3x30) Filmtabletten: EU/1/17/1182/004

#### **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erstzulassung: 28.April 2017

#### **10. STAND DER INFORMATION**

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

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE  
VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE  
ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER  
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE  
SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES  
ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

KRKA, d.d., Novo mesto  
Šmarješka cesta 6  
8501 Novo mesto  
Slowenien

TAD Pharma GmbH  
Heinz-Lohmann-Straße 5  
27472 Cuhaven  
Deutschland

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen verpflichtet sich sicherzustellen, dass alle Ärzte, die Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Krka d.d. wahrscheinlich bei erwachsenen Patienten

verschreiben/anwenden werden, ein Informationsset für Ärzte erhalten, das die Fachinformation sowie eine entsprechende Informationsbroschüre beinhaltet:

- Informationsbroschüre zur Nierenfunktion bei HIV

Die Informationsbroschüre zur Nierenfunktion bei HIV soll folgende Kernaussagen enthalten:

- Dass es ein erhöhtes Risiko für eine Nierenerkrankung bei HIV-infizierten Patienten gibt, das mit Tenofoviridisoproxil-haltigen Produkten wie Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil Krka d.d. assoziiert ist
- Dass Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil Krka d.d. bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nur angewendet werden sollte, wenn man davon ausgeht, dass der mögliche Nutzen die möglichen Risiken überwiegt
- Dass die Anwendung von Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil Krka d.d. bei gleichzeitiger oder vor Kurzen erfolgter Behandlung mit nephrotoxischen Arzneimitteln vermieden werden sollte. Ist die gleichzeitige Einnahme von Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil Krka d.d. und nephrotoxischen Arzneimitteln unvermeidbar, sollte die Nierenfunktion gemäß dem empfohlenen Schema kontrolliert werden.
- Dass die Nierenfunktion von Patienten vor der Einleitung der Therapie mit Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil Krka d.d. bestimmt werden sollte
- Die Wichtigkeit der regelmäßigen Überwachung der Nierenfunktion unter der Therapie mit Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil Krka
- Das empfohlene Schema zur Überwachung der Nierenfunktion unter Berücksichtigung des Vorhandenseins oder des Nichtvorhandenseins von zusätzlichen Risikofaktoren für Nierenfunktionsstörungen
- Anweisungen zur Anwendung des Kreatinin-Clearance-Rechenschiebers

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### FALTSCHACHTEL/für Blisterpackung und Flasche

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Krka d.d. 200 mg/245 mg Filmtabletten

Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 200 mg Emtricitabin und 245 mg Tenofovirdisoproxil (entsprechend 300,7 mg Tenofovirdisoproxilsuccinat bzw. 136 mg Tenofovir).

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose-Monohydrat.

Packungsbeilage beachten.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

*Für Blisterpackung:*

28 Filmtabletten

84 Filmtabletten

*Für Flasche:*

30 Filmtabletten

90 (3 Flaschen mit 30) Filmtabletten

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

zum Einnehmen

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

#### 8. VERFALLDATUM



verwendbar bis

*Für Flasche:*

Haltbarkeit nach Anbruch der Flasche: 1 Monat.

Datum des Anbruchs: \_\_\_\_\_

## **9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

*Für Blisterpackung:*

Nicht über 30°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit und Licht zu schützen.

*Für Flasche:*

Nicht über 30°C lagern.

Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit und Licht zu schützen.

## **10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

## **11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slowenien

## **12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

*Für Blisterpackung:*

28 Filmtabletten: EU/1/17/1182/001

84 Filmtabletten: EU/1/17/1182/003

*Für Flasche:*

30 Filmtabletten: EU/1/17/1182/002

90 (3 x 3) Filmtabletten: EU/1/17/1182/004

## **13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

## **14. VERKAUFSABGRENZUNG**

## **15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

## **16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Krka

<b>17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE</b>
---------------------------------------------------------

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

<b>18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT</b>
-------------------------------------------------------------------------------

PC:

SN:

NN:

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN****BLISTERPACKUNG (OPA/Al/PE + DES-Al-Folie)****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Krka d.d. 200 mg/245 mg Filmtabletten

Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

KRKA

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### ETIKETT FÜR FLASCHE

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Krka d.d. 200 mg/245 mg Filmtabletten

Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 200 mg Emtricitabin und 245 mg Tenofovirdisoproxil (entsprechend 300,7 mg Tenofovirdisoproxilsuccinat bzw. 136 mg Tenofovir).

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose-Monohydrat.

Packungsbeilage beachten.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

30 Filmtabletten

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
zum Einnehmen

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

#### 8. VERFALLDATUM

EXP:

Haltbarkeit nach Anbruch der Flasche: 1 Monat.

Datum des Anbruchs: \_\_\_\_\_

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

Nicht über 30°C lagern.

Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit und Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slowenien

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)****13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG****15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT****17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE****18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Patienten

### Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Krka d.d. 200 mg/245 mg Filmtabletten Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Krka d.d. und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Krka d.d. beachten?
3. Wie ist Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Krka d.d. einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Krka d.d. aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Krka d.d. und wofür wird es angewendet?

**Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Krka d.d. enthält zwei Wirkstoffe:** *Emtricitabin* und *Tenofovirdisoproxil*. Beide Wirkstoffe sind *antiretrovirale* Substanzen, die zur Behandlung einer HIV-Infektion dienen. Emtricitabin ist ein *Nukleosid-Reverse-Transkriptase-Hemmer* und Tenofovir ein *Nukleotid-Reverse-Transkriptase-Hemmer*. Dennoch werden beide allgemein als NRTI bezeichnet und bewirken eine Störung der normalen Aktivität eines Enzyms (Reverse Transkriptase), das für die eigene Vermehrung des Virus wichtig ist.

- **Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Krka d.d. wird zur Behandlung einer Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus 1 (HIV-1) angewendet**, und zwar bei Erwachsenen im Alter von mindestens 18 Jahren.
  - Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Krka d.d. muss stets in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung einer HIV-Infektion angewendet werden.
  - Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Krka d.d. kann anstelle von Einzelpräparaten mit Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil in identischer Dosis angewendet werden.

**Personen, die HIV-positiv sind, können HIV auf andere übertragen**, auch während der Einnahme dieses Arzneimittels, obwohl das Risiko durch eine effektive antiretrovirale Therapie verringert ist. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über die Vorsichtsmaßnahmen, die notwendig sind, um die Infizierung anderer Menschen zu verhindern.

**Dieses Arzneimittel ist kein Heilmittel für eine HIV-Infektion.** Sie können während der Einnahme von Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Krka d.d. trotzdem Infektionen oder andere mit HIV einhergehende Erkrankungen bekommen.

#### 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Krka d.d. beachten?

**Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Krka d.d. darf nicht eingenommen werden, wenn Sie allergisch** gegen Emtricitabin, Tenofovir, Tenofovirdisoproxilsuccinat oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

→ Bitte informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, falls dies auf Sie zutrifft.

## Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Während Sie Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil Krka d.d. einnehmen, um HIV zu behandeln:

- **Emtricitabine/tenofoviridisoproxil Krka kann Auswirkungen auf Ihre Nieren haben.** Vor Beginn und während der Behandlung mit Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil Krka d.d. wird Ihr Arzt möglicherweise Blutuntersuchungen anordnen, um Ihre Nierenfunktion zu kontrollieren. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie früher eine Nierenerkrankung hatten oder wenn Untersuchungen auf Nierenprobleme hingewiesen haben. Falls Sie Nierenprobleme haben wird Ihr Arzt Ihnen möglicherweise raten, die Einnahme von Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil Krka d.d. abzubrechen oder falls Sie bereits HIV haben, Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil Krka d.d. seltener als üblich einzunehmen. Die Einnahme von Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil Krka d.d. wird nicht empfohlen, wenn Sie eine schwere Nierenerkrankung haben oder Sie Dialyse-Patient sind.

Knochenprobleme (die manchmal zu Knochenbrüchen führen) können auch in Folge von Schäden an den Zellen der Nierenkanälchen auftreten (siehe Abschnitt 4 *Welche Nebenwirkungen sind möglich?*).

- **Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie schon einmal an einer Lebererkrankung, einschließlich einer Hepatitis, gelitten haben.** Bei mit HIV infizierten Patienten, die eine Lebererkrankung haben, wie eine chronische Hepatitis B oder C, und antiretrovirale Arzneimittel erhalten, ist das Risiko für das Auftreten schwerwiegender, möglicherweise tödlich verlaufender Leberkomplikationen erhöht. Wenn Sie Hepatitis B oder C haben, wird Ihr Arzt sorgfältig das bestmögliche Behandlungsschema für Sie auswählen.
- **Klären Sie, ob Sie mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV) infiziert sind,** bevor Sie mit der Einnahme von Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil Krka d.d. beginnen. Falls Sie Hepatitis B (HBV) haben, besteht ein ernstes Risiko für Leberprobleme nach dem Abbruch der Anwendung von Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil Krka, unabhängig davon, ob Sie auch HIV haben oder nicht. Es ist wichtig, dass Sie die Behandlung mit Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil Krka d.d. nicht abbrechen, ohne mit Ihrem Arzt zu sprechen. Siehe Abschnitt 3, *Brechen Sie die Einnahme von Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil Krka d.d. nicht ab.*
- **Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, falls Sie älter als 65 Jahre sind.** Die Einnahme von Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil Krka d.d. wurde nicht bei Patienten im Alter von über 65 Jahren untersucht.
- **Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, falls Sie eine Lactoseintoleranz haben** (siehe Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil Krka d.d. enthält Lactose weiter in diesem Abschnitt).

## Kinder und Jugendliche

Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil Krka d.d. ist nicht für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren vorgesehen.

## Einnahme von Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil Krka d.d. zusammen mit anderen Arzneimitteln

**Nehmen Sie Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil Krka d.d. nicht ein,** wenn Sie bereits Arzneimittel einnehmen, die die Wirkstoffe von Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil Krka, Emtricitabin und Tenofoviridisoproxil, enthalten, oder andere antivirale Arzneimittel, die Tenofoviralfenamid, Lamivudin oder Adefovirdipivoxil enthalten.



Es ist besonders wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn Sie

**Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil Krka d.d. gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln anwenden, die Ihre Nieren schädigen können.** Dazu gehören:

- Aminoglykoside (bei bakteriellen Infektionen)
- Amphotericin B (bei Pilzkrankungen)
- Foscarnet (bei Virusinfektionen)
- Ganciclovir (bei Virusinfektionen)
- Pentamidin (bei Infektionen)
- Vancomycin (bei bakteriellen Infektionen)
- Interleukin-2 (zur Krebsbehandlung)
- Cidofovir (bei Virusinfektionen)
- Nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAID - ibuprofen, zur Linderung von Knochen- oder Muskelschmerzen)

Falls Sie ein anderes antiretrovirales Arzneimittel, das als Proteasehemmer bezeichnet wird, zur Behandlung von HIV verwenden, wird Ihr Arzt möglicherweise Blutuntersuchungen anordnen, um Ihre Nierenfunktion engmaschig zu überwachen.

**Es ist auch wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren,** wenn Sie Ledipasvir/Sofosbuvir zur Behandlung einer Hepatitis-C-Infektion einnehmen.

**Gleichzeitige Einnahme von Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil Krka d.d. mit anderen, Didanosin enthaltenden Arzneimitteln (zur Behandlung der HIV-Infektion):** Die gleichzeitige Einnahme von Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil Krka d.d. mit anderen antiviralen Arzneimitteln, die Didanosin enthalten, kann den Blutspiegel von Didanosin ansteigen lassen und die CD4-Zellzahl (bestimmte Zellen im Blut, die für die körpereigene Abwehr wichtig sind) verringern. Seltene Fälle einer Entzündung der Bauchspeicheldrüse und einer Laktatazidose (Überschuss an Milchsäure im Blut), die manchmal tödlich ausgingen, wurden bei der gleichzeitigen Anwendung von Arzneimitteln, die Tenofoviridisoproxil und Didanosin enthalten, berichtet. Ihr Arzt wird gewissenhaft abwägen, ob Sie mit Tenofoviridisoproxil und Didanosin in Kombination behandelt werden sollen.

→ **informieren Sie Ihren Arzt,** falls Sie eines dieser Arzneimittel einnehmen. Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen.

**Einnahme von Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil Krka d.d. zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken**

- Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil Krka d.d. sollte, wann immer möglich, zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden.

**Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

- Obwohl zur Einnahme von Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil während der Schwangerschaft begrenzte klinische Daten vorliegen, wird es üblicherweise nicht angewendet, wenn es nicht absolut unerlässlich ist.
- Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil Krka d.d. unbedingt eine wirksame Empfängnisverhütungsmethode anwenden.
- Falls Sie schwanger werden oder eine Schwangerschaft planen, besprechen Sie mit Ihrem Arzt

den möglichen Nutzen und die Risiken einer Behandlung mit Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil Krka d.d. für Sie und Ihr Kind.

Wenn Sie Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil Krka d.d. während der Schwangerschaft eingenommen haben, kann Ihr Arzt Sie zu regelmäßigen Blutuntersuchungen und anderen Diagnoseverfahren einbestellen, um die Entwicklung Ihres Kindes zu überwachen. Bei Kindern, deren Mütter während der Schwangerschaft NRTIs eingenommen haben, überwiegt der Nutzen durch den Schutz vor HIV das Risiko des Auftretens von Nebenwirkungen.

- **Sie dürfen während der Behandlung mit Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil Krka d.d. nicht stillen.** Der Grund ist, dass die Wirkstoffe dieses Arzneimittels beim Menschen in die Muttermilch übertreten.
- Es wird empfohlen, dass HIV-infizierte Frauen nicht stillen, um eine Übertragung des Virus über die Muttermilch auf ihr Kind zu vermeiden.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil Krka d.d. kann zu Schwindelgefühl führen. Falls während der Behandlung mit Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil Krka d.d. ein Schwindelgefühl auftritt, **dürfen Sie sich nicht an das Steuer eines Fahrzeugs setzen** und keine Werkzeuge oder Maschinen bedienen.

### **Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil Krka d.d. enthält Lactose**

Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel daher erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

### **Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil Krka d.d. enthält Natrium**

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

## **3. Wie ist Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil Krka d.d. einzunehmen?**

- **Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein.** Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

### **Die empfohlene Dosis Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil Krka d.d. beträgt:**

- **Erwachsene:** Eine Tablette täglich. Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil Krka d.d. sollte, wann immer möglich, zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden.

Falls Sie Schluckbeschwerden haben, können Sie die Tablette mit der Spitze eines Löffels zerdrücken. Mischen Sie die zerdrückte Tablette mit ungefähr 100 ml (ein halbes Glas) Wasser, Orangensaft oder Traubensaft, und trinken Sie das Glas dann unverzüglich aus.

- **Nehmen Sie stets die von Ihrem Arzt verordnete Dosis ein.** Damit wird gewährleistet, dass Ihr Arzneimittel seine volle Wirkung entfalten kann und das Risiko einer Resistenzentwicklung gegen die Behandlung verringert wird. Ändern Sie Ihre Dosis nur, wenn Ihr Arzt dies angeordnet hat.
- Ihr Arzt Ihnen wird Ihnen Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil Krka d.d. zusammen mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln verschreiben. Bitte lesen Sie in den Packungsbeilagen der anderen antiretroviralen Arzneimittel nach, wie diese Arzneimittel anzuwenden sind.

Falls Sie Fragen dazu haben, wie Sie die Ansteckung mit HIV oder die Weitergabe von HIV an andere Personen verhindern können, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

**Wenn Sie eine größere Menge von Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil Krka d.d. eingenommen haben, als Sie sollten**

Wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder die nächste Notaufnahme zur Beratung, wenn Sie versehentlich eine höhere als die empfohlene Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil Krka d.d. -Dosis eingenommen haben. Nehmen Sie das Tablettenbehältnis mit, damit Sie einfach beschreiben können, was Sie eingenommen haben.

**Wenn Sie Die Einnahme von Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil vergessen haben**

Es ist wichtig, dass Sie keine Einnahme von Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil Krka d.d. auslassen.

- Wenn Sie **innerhalb von 12 Stunden** nach der gewohnten Einnahmezeit bemerken, dass Sie eine Dosis ausgelassen haben, nehmen Sie die Tablette so bald wie möglich, bevorzugt zusammen mit Nahrung. Nehmen Sie dann die nächste Dosis zu Ihrer gewohnten Zeit ein.
- Wenn Sie **12 Stunden oder länger** nach der gewohnten Einnahmezeit bemerken, dass Sie eine Dosis ausgelassen haben, holen Sie die versäumte Dosis nicht mehr nach. Warten Sie und nehmen Sie die nächste Dosis zum gewohnten Zeitpunkt ein, bevorzugt zusammen mit Nahrung.

**Wenn Sie sich weniger als 1 Stunde nach der Einnahme von Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil Krka d.d. übergeben haben**, nehmen Sie eine weitere Tablette ein. Sie brauchen keine weitere Tablette einzunehmen, wenn Sie sich mehr als 1 Stunde nach der Einnahme von Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil Krka d.d. übergeben haben.

**Wenn Sie die Einnahme von Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil Krka d.d. abbrechen**

- Ein Abbruch der Einnahme der Tabletten kann zu einer verringerten Wirksamkeit der von Ihrem Arzt verordneten Therapie gegen HIV führen.  
**→ Brechen Sie die Behandlung mit Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil Krka d.d. nicht ab, ohne Ihren Arzt kontaktiert zu haben.**
- **Wenn Sie mit Hepatitis B infiziert sind**, ist es besonders wichtig, dass Sie Ihre Behandlung mit Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil Krka d.d. nicht ohne vorherige Rücksprache mit Ihrem Arzt absetzen. Möglicherweise müssen Sie noch mehrere Monate nach Behandlungsende Bluttests durchführen lassen. Bei einigen Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung oder Zirrhose wird eine Beendigung der Behandlung nicht empfohlen, da dies zu einer möglicherweise lebensbedrohlichen Verschlimmerung der Hepatitis führen kann.  
**→ Teilen Sie Ihrem Arzt bitte unverzüglich** alle neuen oder ungewöhnlichen Symptome mit, die Ihnen nach dem Absetzen der Behandlung auffallen, vor allem Symptome, die Sie mit Ihrer Hepatitis-B-Infektion in Zusammenhang bringen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

**4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

**Mögliche schwerwiegende Nebenwirkungen:**

- **Laktatazidose** (Überschuss an Milchsäure im Blut) ist eine seltene aber möglicherweise lebensbedrohliche Nebenwirkung. Eine Laktatazidose tritt häufiger bei Frauen auf,

insbesondere, wenn diese übergewichtig sind, und bei Personen mit Lebererkrankungen. Die folgenden Anzeichen können auf eine Laktatazidose hinweisen:

- tiefes, schnelles Atmen
- Schläfrigkeit
- Übelkeit, Erbrechen
- Magenschmerzen

→ **Nehmen Sie unverzüglich Kontakt mit einem Arzt auf, wenn Sie glauben, dass Sie möglicherweise eine Laktatazidose haben.**

- **Jegliche Anzeichen einer Entzündung oder Infektion.** Bei manchen Patienten mit fortgeschrittener HIV-Infektion (AIDS) und einer Vorgeschichte mit opportunistischen Infektionen (Infektionen, die bei Personen mit einem geschwächten Immunsystem auftreten) kann es bald nach Einleitung einer Anti-HIV-Behandlung zu Anzeichen und Symptomen einer Entzündung durch vorangegangene Infektionen kommen. Es wird angenommen, dass diese Symptome auf eine Verbesserung der Immunreaktion des Körpers zurückzuführen sind, wodurch der Organismus Infektionen bekämpfen kann, die möglicherweise schon bestanden haben, ohne offensichtliche Symptome zu zeigen.
- **Autoimmunerkrankungen,** bei denen das Immunsystem gesundes Körpergewebe angreift, können ebenfalls nach Beginn der Einnahme von Arzneimitteln gegen eine HIV-Infektion auftreten. Zu Autoimmunerkrankungen kann es unter Umständen noch Monate nach Behandlungsbeginn kommen. Achten Sie auf alle Symptome einer Infektion oder auf andere Symptome wie:
  - Muskelschwäche
  - Schwäche, die in den Händen und Füßen beginnt und sich nach oben in Richtung des Rumpfes bewegt
  - Herzklopfen, Zittern oder Überaktivität

→ **Konsultieren Sie unverzüglich einen Arzt, wenn Sie diese oder andere Symptome einer Entzündung oder Infektion bemerken.**

#### **Mögliche Nebenwirkungen:**

##### **Sehr häufige Nebenwirkungen**

*(können bei mehr als 1 von 10 Personen auftreten)*

- Durchfall, Erbrechen, Übelkeit,
- Schwindelgefühl, Kopfschmerzen,
- Hautausschlag,
- Schwächegefühl.

*Untersuchungen können außerdem folgende Befunde ergeben:*

- verringerte Phosphatwerte im Blut
- erhöhte Kreatinkinase (bestimmtes Enzym im Blut)

##### **Häufige Nebenwirkungen**

*(können bei bis zu 1 von 10 Personen auftreten)*

- Schmerzen, Magenschmerzen
- Schlafstörungen, abnorme Träume
- Verdauungsprobleme, die nach den Mahlzeiten zu Beschwerden führen, Aufgebläetheit, Blähungen
- Hautausschläge (einschließlich roter Flecken oder Male, manchmal mit Blasenbildung oder Hautschwellung), die allergische Reaktionen darstellen können, Juckreiz, Veränderung der Hautfarbe, einschließlich dunkler Flecken
- sonstige allergische Reaktionen, wie Atembeschwerden, Schwellungen oder Benommenheitsgefühl

*Untersuchungen können außerdem folgende Befunde ergeben:*

- verringerte Zahl an weißen Blutkörperchen (eine verringerte Zahl weißer Blutkörperchen [Leukozyten] kann Sie anfälliger für Infektionen machen)
- erhöhte Triglyceridwerte (Fettsäuren), Galle oder Zucker im Blut
- Erkrankungen der Leber und der Bauchspeicheldrüse

### **Gelegentliche Nebenwirkungen**

*(können bei bis zu 1 von 100 Personen auftreten)*

- Schmerzen im Oberbauch, die durch eine Entzündung der Bauchspeicheldrüse verursacht werden
- Schwellung von Gesicht, Lippen, Zunge oder Rachen
- Anämie (niedrige Anzahl roter Blutkörperchen)
- Muskelabbau, Muskelschmerzen oder –schwäche, die durch Schäden an Zellen der Nierenkanälchen verursacht sein können

*Untersuchungen können außerdem folgende Befunde ergeben:*

- Abnahme der Kaliumkonzentration im Blut
- erhöhtes Kreatinin im Blut
- Veränderungen des Urins

### **Seltene Nebenwirkungen**

*(könnten bei bis zu 1 von 1.000 Personen auftreten)*

- Laktatazidose (siehe *Mögliche schwerwiegende Nebenwirkungen*)
- Fettleber
- Gelbfärbung der Augen oder der Haut, Juckreiz, oder Schmerzen im Oberbauch, die durch eine Entzündung der Leber verursacht werden
- Nierenentzündung, Ausscheiden von großen Urinmengen und Durstgefühl, Nierenversagen, Schäden an Zellen der Nierenkanälchen.
- Erweichung der Knochen (mit Knochenschmerzen und manchmal zu Knochenbrüchen führend)
- Rückenschmerzen, die durch Nierenprobleme verursacht werden

Schäden an Zellen der Nierenkanälchen können mit Muskelabbau, Erweichung der Knochen (mit Knochenschmerzen und manchmal zu Knochenbrüchen führend), Muskelschmerzen, Muskelschwäche und der Abnahme der Kalium- oder Phosphatkonzentration im Blut einhergehen.

→ **Wenn Sie eine der oben aufgeführten Nebenwirkungen bemerken oder wenn eine der Nebenwirkungen schwerwiegend wird,** wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

Die Häufigkeit der folgenden Nebenwirkungen ist nicht bekannt.

- **Knochenprobleme.** Manche Patienten, die eine Kombination von antiretroviralen Arzneimitteln wie Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil anwenden, könnten eine Knochenerkrankung entwickeln, die *Osteonekrose* genannt wird (Tod von Knochengewebe durch den Verlust der Blutzufuhr zum Knochen). Die Einnahme dieser Art von Arzneimitteln über einen langen Zeitraum, die Einnahme von Kortikosteroiden (z.B. Kortison), Alkoholkonsum, ein stark geschwächtes Immunsystem und Übergewicht können einige der vielen Risikofaktoren für die Entwicklung dieser Erkrankung sein. Anzeichen für eine Osteonekrose sind:
  - Gelenksteifigkeit
  - Gelenkschmerzen (insbesondere in Hüfte, Knien und Schultern)
  - Bewegungsprobleme

→ **Wenn Sie eines dieser Symptome bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt.**

Während einer Behandlung von HIV können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutfett- und Blutzuckerwerte auftreten. Dies hängt teilweise mit dem verbesserten Gesundheitszustand und dem Lebensstil zusammen; bei den Blutfetten manchmal mit den HIV-Arzneimitteln selbst. Ihr Arzt wird

Sie auf diese Veränderungen hin untersuchen.

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil Krka d.d. aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Verpackung nach {Verwendbar bis} bzw. {EXP} angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

### *Blisterpackung*

Nicht über 30°C lagern.

In der Original-Blisterpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit und Licht zu schützen.

### *Flasche*

Nicht über 30°C lagern.

Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit und Licht zu schützen.

Haltbarkeit nach Anbruch der Flasche: 1 Monat.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil Krka d.d. enthält**

- Die Wirkstoffe sind: Emtricitabin und Tenofoviridisoproxil.  
Jede Tablette enthält 200 mg Emtricitabin und 245 mg Tenofoviridisoproxil (entsprechend 300,7 mg Tenofoviridisopoxilsuccinat bzw. 136 mg Tenofovir).
- Die sonstigen Bestandteile sind:  
*Tablettenkern:* vorverkleisterte Stärke, Croscarmellose-Natrium, Lactose-Monohydrat, mikrokristalline Cellulose, Natriumstearyl fumarat, Stearinsäure.  
*Filmüberzug:* Hypromellose 5 cP, Titandioxid (E171), Macrogol, Indigocarmin-Aluminiumsalz (E132). Siehe Abschnitt 2 „Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil Krka d.d. enthält Lactose“.

### **Wie Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil Krka d.d. aussieht und Inhalt der Packung**

Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil Krka d.d. Filmtabletten (Tabletten) sind blau, oval und beidseitig nach außen gewölbt mit den Abmessungen 20 mm x 10 mm.

Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil Krka d.d. ist erhältlich in Umkartons mit Blisterpackungen zu 28 und 84 Filmtabletten.

Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil Krka d.d. ist auch in Flaschen mit 30 Tabletten erhältlich. Jede Flasche enthält einen Kunststoffverschluss mit einem integrierten Silicagel-Trockenmittel, das Ihre Tabletten schützt.

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.

**Pharmazeutischer Unternehmer**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slowenien

**Hersteller**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slowenien

TAD Pharma GmbH; Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

**België/Belgique/Belgien**

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62

**Lietuva**

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

**България**

КРКА България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

**Luxembourg/Luxemburg**

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62 (BE)

**Česká republika**

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

**Magyarország**

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 361 (0) 355 8490

**Danmark**

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

**Malta**

E. J. Busuttil Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

**Deutschland**

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

**Nederland**

KRKA Belgium, SA.

Tel: +32 (0) 487 50 73 62 (BE)

**Eesti**

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0) 6 671 658

**Norge**

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

**Ελλάδα**

QUALIA PHARMA S.A.

Τηλ: +30 (0)210 2832941

**Österreich**

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

**España**

KRKA Farmacéutica, S.L.

Tel: + 34 911 61 03 81

**Polska**

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

**France**

KRKA France Eurl

Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

**Portugal**

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.

Tel: + 351 (0)21 46 43 650

**Hrvatska**

KRKA - FARMA d.o.o.

Tel: + 385 1 6312 100

**România**

KRKA Romania S.R.L., Bucharest

Tel: + 4 021 310 66 05

**Ireland**

**Slovenija**

KRKA Pharma Dublin, Ltd.  
Tel: + 353 1 293 91 80

**Ísland**

KRKA Sverige AB  
Sími: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

**Italia**

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.  
Tel: + 39 02 3300 8841

**Κύπρος**

Kipa Pharmacal Ltd.  
Τηλ: + 357 24 651 882

**Latvija**

KRKA Latvija SIA  
Tel: + 371 6 733 86 10

KRKA, d.d., Novo mesto  
Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

**Slovenská republika**

KRKA Slovensko, s.r.o.  
Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

**Suomi/Finland**

KRKA Finland Oy  
Puh/Tel: +358 20 754 5330

**Sverige**

KRKA Sverige AB  
Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

**United Kingdom**

Consilient Health (UK) Ltd.  
Tel: + 44 (0)203 751 1888

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

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