

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viatris 200 mg/10 mg Filmtabletten
Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viatris 200 mg/25 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

200 mg/10 mg Filmtabletten

Jede Tablette enthält 200 mg Emtricitabin und Tenofoviralfenamidmonofumarat, entsprechend 10 mg Tenofoviralfenamid.

200 mg/25 mg Filmtabletten

Jede Tablette enthält 200 mg Emtricitabin und Tenofoviralfenamidmonofumarat, entsprechend 25 mg Tenofoviralfenamid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

200 mg/10 mg Filmtabletten

Graue, rechteckige, bikonvexe Filmtablette mit abgeschrägtem Rand (ca. 15 mm x 7 mm). Auf der einen Seite der Tablette ist „ET 1“ aufgeprägt und auf der anderen Seite „V“.

200 mg/25 mg Filmtabletten

Blaue, rechteckige, bikonvexe Filmtablette mit abgeschrägtem Rand (mit den Abmessungen 15 mm x 7 mm). Auf der einen Seite der Tablette ist „ET 2“ aufgeprägt und auf der anderen Seite „V“.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viatris wird in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) angewendet, die mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) infiziert sind (siehe Abschnitte 4.2 und 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

Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viatris sollte wie in Tabelle 1 gezeigt eingenommen werden.

Tabelle 1: Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viatris-Dosis in Abhängigkeit vom dritten Wirkstoff des HIV-Therapieregimes

Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viatris-Dosis	Dritter Wirkstoff des HIV-Therapieregimes (siehe Abschnitt 4.5)
Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viatris 200/10 mg einmal täglich	Atazanavir mit Ritonavir oder Cobicistat Darunavir mit Ritonavir oder Cobicistat ¹ Lopinavir mit Ritonavir
Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viatris 200/25 mg einmal täglich	Dolutegravir, Efavirenz, Maraviroc, Nevirapin, Rilpivirin, Raltegravir

¹ Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viatris 200/10 mg wurde in Kombination mit Darunavir 800 mg und Cobicistat 150 mg als Fixkombinationstablette bei nicht vorbehandelten Patienten untersucht, siehe Abschnitt 5.1.

Versäumte Dosen

Wenn der Patient die Einnahme von Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viatris um bis zu 18 Stunden gegenüber der gewohnten Einnahmezeit versäumt, sollte er die Einnahme so bald wie möglich nachholen und das gewohnte Einnahmeschema fortsetzen. Wenn ein Patient die Einnahme von Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viatris um mehr als 18 Stunden versäumt, sollte er die versäumte Dosis nicht nachholen und einfach das gewohnte Einnahmeschema fortsetzen.

Wenn der Patient innerhalb von 1 Stunde nach der Einnahme von Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viatris erbricht, sollte er eine weitere Tablette einnehmen.

Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung von Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viatris bei älteren Patienten ist nicht erforderlich (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Eine Dosisanpassung von Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viatris bei Erwachsenen oder Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit einer geschätzten Kreatinin-Clearance (CrCl) von ≥ 30 ml/min ist nicht erforderlich.

Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viatris sollte bei Patienten, bei denen die geschätzte CrCl während der Behandlung unter 30 ml/min fällt, abgesetzt werden (siehe Abschnitt 5.2).

Eine Dosisanpassung von Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viatris bei Erwachsenen mit terminaler Niereninsuffizienz (geschätzte CrCl < 15 ml/min) bei chronischer Hämodialyse ist nicht erforderlich; allerdings sollte Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viatris bei diesen Patienten im Allgemeinen vermieden werden. Die Anwendung kann aber erwogen werden, wenn der mögliche Nutzen die möglichen Risiken überwiegen sollte (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). An Tagen, an denen eine Hämodialyse durchgeführt wird, sollte Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viatris nach Beendigung der Hämodialyse-Behandlung angewendet werden.

Die Anwendung von Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viatris sollte bei Patienten mit einer geschätzten CrCl ≥ 15 ml/min und < 30 ml/min oder bei Patienten mit einer geschätzten CrCl < 15 ml/min, die keine chronische Hämodialyse erhalten, vermieden werden, da die Sicherheit von Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viatris in diesen Populationen nicht erwiesen ist.

Es stehen keine Daten zur Verfügung, die Dosierungsempfehlungen für Kinder unter 18 Jahren mit terminaler Niereninsuffizienz erlauben.

Leberfunktionsstörung

Eine Dosisanpassung von Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viatris bei Patienten mit Leberfunktionsstörung ist nicht erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Emtricitabin/Tenofoviralfenamid bei Kindern unter 12 Jahren oder mit einem Körpergewicht < 35 kg ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viartis sollte einmal täglich unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2). Es wird empfohlen, die Filmtablette aufgrund des bitteren Geschmacks nicht zu zerkauen oder zu zerkleinern.

Für Patienten, die die Tablette nicht als Ganzes schlucken können, ist es möglich, die Tablette in zwei Hälften zu teilen und die beiden Hälften nacheinander einzunehmen; dabei ist sicherzustellen, dass die vollständige Dosis unverzüglich eingenommen wird.

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

Patienten mit HIV-Infektion und Hepatitis-B- oder -C-Koinfektion

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

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viartis bei Patienten mit HIV-1-Infektion und einer Koinfektion mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) ist nicht erwiesen.

Tenofoviralfenamid ist gegen das Hepatitis-B-Virus (HBV) aktiv. Das Absetzen der Therapie mit Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viartis bei Patienten mit einer HIV-Infektion und einer HBV-Koinfektion kann mit schweren akuten Exazerbationen der Hepatitis assoziiert sein. Patienten mit einer HIV-Infektion und einer HBV-Koinfektion, die Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viartis absetzen, sollten mindestens mehrere Monate nach Beendigung der Behandlung engmaschig klinisch und durch Labortests überwacht werden.

Lebererkrankung

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viartis bei Patienten mit zugrunde liegenden signifikanten Leberfunktionsstörungen ist nicht erwiesen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Bei 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.

Gewicht und metabolische Parameter

Während einer antiretroviralen Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und Blutglukosewerte auftreten. Diese Veränderungen können teilweise mit dem verbesserten Gesundheitszustand und dem Lebensstil zusammenhängen. In einigen Fällen ist ein Einfluss der Behandlung auf die Blutlipidwerte erwiesen, während es für die Gewichtszunahme keinen klaren Nachweis eines Zusammenhangs mit einer bestimmten Behandlung gibt. Für die Überwachung der Blutlipid- und Blutglukosewerte wird auf die anerkannten HIV-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 unter anderem CMV-Retinitis, disseminierte und/oder lokalisierte mykobakterielle Infektionen und *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie. Jedes Entzündungssymptom ist zu bewerten; falls notwendig ist eine Behandlung einzuleiten.

Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow und Autoimmunhepatitis) vor, die im Rahmen einer Immun-Reaktivierung auftraten; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können mehrere Monate nach Einleitung der Behandlung auftreten.

Patienten mit mutiertem HIV-1

Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viartis darf bei Patienten, die bereits antiretrovirale Arzneimittel erhalten haben und bei denen das HIV-1 die K65R-Mutation aufweist, nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 5.1).

Dreifache Nukleosidtherapie

Es wurde über eine hohe Rate an virologischem Versagen und über die frühzeitige Entwicklung von Resistenzen berichtet, wenn Tenofovirdisoproxil mit Lamivudin und Abacavir oder mit Lamivudin und Didanosin in einem einmal täglichen Behandlungsregime kombiniert wurde. Daher können die gleichen Probleme auftreten, wenn Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viartis mit einem dritten Nukleosid-Analogen angewendet wird.

Opportunistische Infektionen

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

Osteonekrose

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

Nephrotoxizität

Nach der Markteinführung wurden in Zusammenhang mit Tenofoviralfenamid-haltigen Arzneimitteln Fälle von Nierenfunktionsstörungen, einschließlich akuten Nierenversagens und proximaler renaler Tubulopathie, berichtet. Das potentielle Risiko einer Nephrotoxizität aufgrund einer chronischen Exposition gegenüber niedrigen Tenofovir-Spiegeln bei Einnahme von Tenofoviralfenamid kann nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 5.3).

Es wird empfohlen, bei allen Patienten vor oder bei Therapiebeginn mit Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viatris die Nierenfunktion zu bestimmen und auch während der Therapie bei allen Patienten zu überwachen, sofern klinisch angemessen. Bei Patienten, die eine klinisch signifikante Abnahme der Nierenfunktion entwickeln oder bei denen Hinweise auf eine proximale renale Tubulopathie vorliegen, sollte ein Absetzen von Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viatris in Erwägung gezogen werden.

Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz bei chronischer Hämodialyse

Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viatris sollte bei Erwachsenen mit terminaler Niereninsuffizienz (geschätzte CrCl < 15 ml/min) bei chronischer Hämodialyse im Allgemeinen vermieden werden. Die Anwendung kann aber erwogen werden, wenn der mögliche Nutzen die möglichen Risiken überwiegt (siehe Abschnitt 4.2). In einer Studie mit Emtricitabin + Tenofoviralfenamid in Kombination mit Elvitegravir + Cobicistat als Fixkombinationstablette (E/C/F/TAF) bei HIV-1-infizierten Erwachsenen mit terminaler Niereninsuffizienz (geschätzte CrCl < 15 ml/min) bei chronischer Hämodialyse wurde die Wirksamkeit über einen Zeitraum von 48 Wochen aufrechterhalten, aber die Emtricitabin-Exposition war signifikant höher als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Obwohl keine neuen Sicherheitsbedenken identifiziert wurden, bleiben die Auswirkungen einer erhöhten Emtricitabin-Exposition unklar (siehe Abschnitte 4.8 und 5.2).

Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln

Die gleichzeitige Anwendung von Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viatris mit bestimmten Antikonvulsiva (z. B. Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenobarbital und Phenytoin), antimykobakteriellen Arzneimitteln (z. B. Rifampicin, Rifabutin, Rifapentin), Johanniskraut und anderen HIV-Proteaseinhibitoren (PI) als Atazanavir, Lopinavir und Darunavir wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viatris darf nicht gleichzeitig mit Arzneimitteln angewendet werden, die Tenofoviralfenamid, Tenofoviridisoproxil, Emtricitabin, Lamivudin oder Adefovirdipivoxil enthalten.

Sonstige Bestandteile

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viartis darf nicht gleichzeitig mit Arzneimitteln angewendet werden, die Tenofoviralfenamid, Tenofoviridisoproxil, Emtricitabin, Lamivudin oder Adefovirdipivoxil enthalten.

Emtricitabin

In-vitro- und klinische pharmakokinetische Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen haben ergeben, dass das Potential für CYP-vermittelte Wechselwirkungen zwischen Emtricitabin und anderen Arzneimitteln gering ist. Die gleichzeitige Anwendung von Emtricitabin und Arzneimitteln, die mittels aktiver tubulärer Sekretion ausgeschieden werden, kann zu erhöhten Konzentrationen von Emtricitabin und/oder dem gleichzeitig angewendeten Arzneimittel führen. Arzneimittel, die die Nierenfunktion beeinträchtigen, können die Emtricitabin-Konzentration erhöhen.

Tenofoviralfenamid

Tenofoviralfenamid wird von P-Glykoprotein (P-gp) und dem Brustkrebs-Resistenz-Protein (BCRP; *breast cancer resistance protein*) transportiert. Arzneimittel, die einen starken Einfluss auf die P-gp- und die BCRP-Aktivität ausüben, können auch die Resorption von Tenofoviralfenamid beeinflussen. Es ist zu erwarten, dass Arzneimittel, die die P-gp-Aktivität induzieren (z. B. Rifampicin, Rifabutin, Carbamazepin, Phenobarbital), die Resorption von Tenofoviralfenamid vermindern und so die Plasmakonzentration von Tenofoviralfenamid senken, was zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung von Emtricitabin/Tenofoviralfenamid und zur Resistenzentwicklung führen kann. Bei der gleichzeitigen Anwendung von Emtricitabin/Tenofoviralfenamid mit anderen Arzneimitteln, die die P-gp- und die BCRP-Aktivität hemmen (z. B. Cobicistat, Ritonavir, Ciclosporin), ist zu erwarten, dass Resorption und Plasmakonzentration von Tenofoviralfenamid erhöht sind. Basierend auf den Daten einer *In-vitro*-Studie ist nicht zu erwarten, dass die gleichzeitige Anwendung von Tenofoviralfenamid und Xanthinoxidasehemmern (z. B. Febuxostat) die systemische Exposition gegenüber Tenofovir *in vivo* erhöht.

Tenofoviralfenamid ist *in vitro* kein Inhibitor von CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 oder CYP2D6. Es ist *in vivo* kein Inhibitor oder Induktor von CYP3A. Tenofoviralfenamid ist *in vitro* ein Substrat von OATP1B1 und OATP1B3. Die Verteilung von Tenofoviralfenamid im Körper kann durch die Aktivität von OATP1B1 und OATP1B3 beeinflusst werden.

Weitere Wechselwirkungen

Tenofoviralfenamid ist *in vitro* kein Inhibitor der humanen Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase (UGT) 1A1. Es ist nicht bekannt, ob Tenofoviralfenamid andere UGT-Enzyme hemmt. Emtricitabin hatte *in vitro* keine hemmende Wirkung auf die Glucuronidierungsreaktion eines nicht spezifischen UGT-Substrats.

Wechselwirkungen zwischen den Wirkstoffen von Emtricitabin/Tenofoviralfenamid und möglicherweise gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln sind in Tabelle 2 aufgeführt, wobei „↑“ einen Anstieg bedeutet, „↓“ eine Abnahme und „↔“ keine Veränderung. Die beschriebenen Wechselwirkungen basieren auf Studien, die mit Emtricitabin/Tenofoviralfenamid oder den Wirkstoffen von Emtricitabin/Tenofoviralfenamid als Einzelwirkstoffe und/oder in Kombination durchgeführt wurden, oder es handelt sich um potentielle Arzneimittelwechselwirkungen, die unter Emtricitabin/Tenofoviralfenamid auftreten könnten.

Tabelle 2: Wechselwirkungen zwischen den einzelnen Wirkstoffen von Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viatris und anderen Arzneimitteln

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten ¹	Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentration. Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min} ²	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viatris
ANTIINFEKTIVA		
Antimykotika		
Ketoconazol Itraconazol	Wechselwirkungen wurden mit keinem der beiden Wirkstoffe von Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viatris untersucht. Es ist zu erwarten, dass die gleichzeitige Anwendung von Ketoconazol oder Itraconazol, die starke P-gp-Inhibitoren sind, die Plasmakonzentrationen von Tenofoviralfenamid erhöht.	Die empfohlene Dosis von Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viatris beträgt 200/10 mg einmal täglich.
Fluconazol Isavuconazol	Wechselwirkungen wurden mit keinem der beiden Wirkstoffe von Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viatris untersucht. Die gleichzeitige Anwendung von Fluconazol oder Isavuconazol kann die Plasmakonzentrationen von Tenofoviralfenamid erhöhen.	Die Dosis von Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viatris richtet sich nach dem begleitenden antiretroviralen Arzneimittel (siehe Abschnitt 4.2).
Antimykobakterielle Arzneimittel		
Rifabutin Rifampicin Rifapentin	Wechselwirkungen wurden mit keinem der beiden Wirkstoffe von Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viatris untersucht. Die gleichzeitige Anwendung von Rifampicin, Rifabutin und Rifapentin, die alle P-gp induzieren, kann die Plasmakonzentrationen von Tenofoviralfenamid senken, was zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung und zur Resistenzentwicklung führen kann.	Die gleichzeitige Anwendung von Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viatris und Rifabutin, Rifampicin oder Rifapentin wird nicht empfohlen

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten ¹	Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentration. Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min} ²	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viartis
Arzneimittel gegen das Hepatitis-C-Virus		
Ledipasvir (90 mg einmal täglich)/Sofosbuvir (400 mg einmal täglich), Emtricitabin (200 mg einmal täglich)/Tenofoviralfenamid (10 mg einmal täglich) ³	Ledipasvir: AUC: ↑ 79 % C_{max}: ↑ 65 % C_{min}: ↑ 93 % Sofosbuvir: AUC: ↑ 47 % C_{max}: ↑ 29 % Sofosbuvir-Metabolit GS-331007: AUC: ↑ 48 % C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 66 % Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviralfenamid: AUC: ↔ C_{max}: ↔	Eine Dosisanpassung von Ledipasvir oder Sofosbuvir ist nicht erforderlich. Die Dosis von Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viartis richtet sich nach dem begleitenden antiretroviralen Arzneimittel (siehe Abschnitt 4.2).
Ledipasvir (90 mg einmal täglich)/Sofosbuvir (400 mg einmal täglich), Emtricitabin (200 mg einmal täglich)/Tenofoviralfenamid (25 mg einmal täglich) ⁴	Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Sofosbuvir-Metabolit GS-331007: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviralfenamid: AUC: ↑ 32 % C_{max}: ↔	Eine Dosisanpassung von Ledipasvir oder Sofosbuvir ist nicht erforderlich. Die Dosis von Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viartis richtet sich nach dem begleitenden antiretroviralen Arzneimittel (siehe Abschnitt 4.2).

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten ¹	Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentration. Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min} ²	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viatris
Sofosbuvir (400 mg einmal täglich)/Velpatasvir (100 mg einmal täglich), Emtricitabin (200 mg einmal täglich)/Tenofoviralfenamid (10 mg einmal täglich) ³	Sofosbuvir: AUC: ↑ 37 % C_{max}: ↔ Sofosbuvir-Metabolit GS-331007: AUC: ↑ 48 % C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 58 % Velpatasvir: AUC: ↑ 50 % C_{max}: ↑ 30 % C_{min}: ↑ 60 % Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviralfenamid: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 20 %	Eine Dosisanpassung von Sofosbuvir, Velpatasvir oder Voxilaprevir ist nicht erforderlich. Die Dosis von Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viatris richtet sich nach dem begleitenden antiretroviralen Arzneimittel (siehe Abschnitt 4.2).
Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg einmal täglich) ⁷ /Emtricitabin (200 mg einmal täglich)/Tenofoviralfenamid (10 mg einmal täglich) ³	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 27 % Sofosbuvir-Metabolit GS-331007: AUC: ↑ 43 % C_{max}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 46 % C_{max}: ↔ Voxilaprevir: AUC: ↑ 171 % C_{min}: ↑ 350 % C_{max}: ↑ 92 % Emtricitabin: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Tenofoviralfenamid: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 21 %	

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten ¹	Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentration. Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min} ²	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viatris
Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg einmal täglich) ⁷ /Emtricitabin (200 mg einmal täglich)/Tenofoviralfenamid (25 mg einmal täglich) ⁴	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Sofosbuvir-Metabolit GS-331007: AUC: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Voxilaprevir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Tenofoviralfenamid: AUC: ↑ 52 % C_{max}: ↑ 32 %	Eine Dosisanpassung von Sofosbuvir, Velpatasvir oder Voxilaprevir ist nicht erforderlich. Die Dosis von Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viatris richtet sich nach dem begleitenden antiretroviralen Arzneimittel (siehe Abschnitt 4.2).
ANTIRETROVIRALE ARZNEIMITTEL		
HIV-Proteaseinhibitoren		
Atazanavir/Cobicistat (300 mg/150 mg einmal täglich), Tenofoviralfenamid (10 mg)	Tenofoviralfenamid: AUC: ↑ 75 % C_{max}: ↑ 80 % Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	Die empfohlene Dosis von Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viatris beträgt 200/10 mg einmal täglich.
Atazanavir/Ritonavir (300/100 mg einmal täglich), Tenofoviralfenamid (10 mg)	Tenofoviralfenamid: AUC: ↑ 91 % C_{max}: ↑ 77 % Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	Die empfohlene Dosis von Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viatris beträgt 200/10 mg einmal täglich.
Darunavir/Cobicistat (800/150 mg einmal täglich), Tenofoviralfenamid (25 mg einmal täglich) ⁵	Tenofoviralfenamid: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 224 % C_{max}: ↑ 216 % C_{min}: ↑ 221 % Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	Die empfohlene Dosis von Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viatris beträgt 200/10 mg einmal täglich.

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten¹	Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentration. Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C_{max}, C_{min}²	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viartis
Darunavir/Ritonavir (800/100 mg einmal täglich), Tenofoviralfenamid (10 mg einmal täglich)	Tenofoviralfenamid: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 105 % C _{max} : ↑ 142 % Darunavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Die empfohlene Dosis von Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viartis beträgt 200/10 mg einmal täglich.
Lopinavir/Ritonavir (800/200 mg einmal täglich), Tenofoviralfenamid (10 mg einmal täglich)	Tenofoviralfenamid: AUC: ↑ 47 % C _{max} : ↑ 119 % Lopinavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Die empfohlene Dosis von Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viartis beträgt 200/10 mg einmal täglich.
Tipranavir/Ritonavir	Wechselwirkungen wurden mit keinem der beiden Wirkstoffe von Emtricitabin/Tenofoviralfenamid untersucht. Tipranavir/Ritonavir führt zu einer P-gp-Induktion. Es ist zu erwarten, dass die Tenofoviralfenamid-Exposition abnimmt, wenn Tipranavir/Ritonavir in Kombination mit Emtricitabin/Tenofoviralfenamid angewendet wird.	Die gleichzeitige Anwendung mit Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viartis wird nicht empfohlen.
Andere Proteaseinhibitoren	Die Wirkungen sind nicht bekannt.	Daten für eine Dosierungsempfehlung für die gleichzeitige Anwendung mit anderen Proteaseinhibitoren liegen nicht vor.
Andere antiretrovirale Arzneimittel gegen HIV		
Dolutegravir (50 mg einmal täglich), Tenofoviralfenamid (10 mg einmal täglich) ³	Tenofoviralfenamid: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Dolutegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Die empfohlene Dosis von Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viartis beträgt 200/25 mg einmal täglich.
Rilpivirin (25 mg einmal täglich), Tenofoviralfenamid (25 mg einmal täglich)	Tenofoviralfenamid: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Rilpivirin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Die empfohlene Dosis von Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viartis beträgt 200/25 mg einmal täglich.

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten¹	Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentration. Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C_{max}, C_{min}²	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viatris
Efavirenz (600 mg einmal täglich), Tenofoviralfenamid (40 mg einmal täglich) ⁴	Tenofoviralfenamid: AUC: ↓ 14 % C _{max} : ↓ 22 %	Die empfohlene Dosis von Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viatris beträgt 200/25 mg einmal täglich.
Maraviroc Nevirapin Raltegravir	Wechselwirkungen wurden mit keinem der beiden Wirkstoffe von Emtricitabin/Tenofoviralfenamid untersucht. Es ist nicht zu erwarten, dass Maraviroc, Nevirapin oder Raltegravir die Tenofoviralfenamid-Exposition beeinflussen oder die für Maraviroc, Nevirapin oder Raltegravir relevanten Abbau- und Exkretionswege beeinflusst werden.	Die empfohlene Dosis von Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viatris beträgt 200/25 mg einmal täglich.
ANTIKONVULSIVA		
Oxcarbazepin Phenobarbital Phenytoin	Wechselwirkungen wurden mit keinem der beiden Wirkstoffe von Emtricitabin/Tenofoviralfenamid untersucht. Die gleichzeitige Anwendung von Oxcarbazepin, Phenobarbital oder Phenytoin, die alle P-gp induzieren, kann die Plasmakonzentrationen von Tenofoviralfenamid senken, was zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung und zur Resistenzentwicklung führen kann.	Die gleichzeitige Anwendung von Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viatris und Oxcarbazepin, Phenobarbital oder Phenytoin wird nicht empfohlen.
Carbamazepin (titriert von 100 mg bis 300 mg zweimal täglich), Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (200 mg/25 mg einmal täglich) ^{5,6}	Tenofoviralfenamid: AUC: ↓ 55 % C _{max} : ↓ 57 % Die gleichzeitige Anwendung von Carbamazepin, das P-gp induziert, senkt die Plasmakonzentrationen von Tenofoviralfenamid, was zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung und zur Resistenzentwicklung führen kann.	Die gleichzeitige Anwendung von Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viatris und Carbamazepin wird nicht empfohlen.
ANTIDEPRESSIVA		
Sertralin (50 mg einmal täglich), Tenofoviralfenamid (10 mg einmal täglich) ³	Tenofoviralfenamid: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Sertralin: AUC: ↑ 9 % C _{max} : ↑ 14 %	Eine Dosisanpassung von Sertralin ist nicht erforderlich. Die Dosis von Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viatris richtet sich nach dem begleitenden antiretroviralen Arzneimittel (siehe Abschnitt 4.2).

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten ¹	Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentration. Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min} ²	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viartis
PFLANZLICHE ARZNEIMITTEL		
Johanniskraut (<i>Hypericum perforatum</i>)	Wechselwirkungen wurden mit keinem der beiden Wirkstoffe von Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viartis untersucht. Die gleichzeitige Anwendung von Johanniskraut, das P-gp induziert, kann die Plasmakonzentrationen von Tenofoviralfenamid senken, was zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung und zur Resistenzentwicklung führen kann.	Die gleichzeitige Anwendung von Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viartis und Johanniskraut wird nicht empfohlen.
IMMUNSUPPRESSIVA		
Ciclosporin	Wechselwirkungen wurden mit keinem der beiden Wirkstoffe von Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viartis untersucht. Es ist zu erwarten, dass die gleichzeitige Anwendung von Ciclosporin, einem starken P-gp-Inhibitor, die Plasmakonzentrationen von Tenofoviralfenamid erhöht.	Die empfohlene Dosis von Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viartis beträgt 200/10 mg einmal täglich.
ORALE KONTRAZEPTIVA		
Norgestimat (0,180/0,215/0,250 mg einmal täglich), Ethinylestradiol (0,025 mg einmal täglich), Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (200/25 mg einmal täglich) ⁵	Norelgestromin: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Norgestrel: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Ethinylestradiol: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔	Eine Dosisanpassung von Norgestimat/Ethinylestradiol ist nicht erforderlich. Die Dosis von Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viartis richtet sich nach dem begleitenden antiretroviralen Arzneimittel (siehe Abschnitt 4.2).
SEDATIVA/HYPNOTIKA		
Oral angewendetes Midazolam (2,5 mg Einzeldosis), Tenofoviralfenamid (25 mg einmal täglich)	Midazolam: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Eine Dosisanpassung von Midazolam ist nicht erforderlich. Die Dosis von Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viartis richtet sich nach dem begleitenden antiretroviralen Arzneimittel (siehe Abschnitt 4.2).
Intravenös angewendetes Midazolam (1 mg Einzeldosis), Tenofoviralfenamid (25 mg einmal täglich)	Midazolam: AUC: ↔ C _{max} : ↔	

¹ Wenn Dosierungen angegeben sind, handelt es sich um die in klinischen Arzneimittelwechselwirkungsstudien verwendeten Dosierungen.

² Soweit Daten aus Studien zu Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln vorliegen.

³ Die Studie wurde mit einer Fixkombinationstablette mit Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid durchgeführt.

⁴ Die Studie wurde mit einer Fixkombinationstablette mit Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralfenamid durchgeführt.

⁵ Die Studie wurde mit Emtricitabin/Tenofoviralfenamid durchgeführt.

⁶ In dieser Studie wurde Emtricitabin/Tenofoviralfenamid zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen.

⁷ Die Studie wurde mit zusätzlichen 100 mg Voxilaprevir durchgeführt, um eine bei HCV-infizierten Patienten erwartete Voxilaprevir-Exposition zu erreichen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine adäquaten und gut kontrollierten Studien zur Anwendung von Emtricitabin/Tenofoviralfenamid oder seinen Einzelwirkstoffen bei Schwangeren vor. Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) mit der Anwendung von Tenofoviralfenamid bei Schwangeren vor. Weitreichende Erfahrungen an schwangeren Frauen (mehr als 1 000 Schwangerschaftsausgänge mit Exposition) deuten jedoch nicht auf ein Fehlbildungsrisiko oder eine fetale/neonatale Toxizität in Verbindung mit Emtricitabin hin.

Tierexperimentelle Studien mit Emtricitabin ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf Fertilitätsparameter, Schwangerschaft, fetale Entwicklung, Entbindung oder postnatale Entwicklung. Tierexperimentelle Studien mit Tenofoviralfenamid ergaben keine Hinweise auf gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf Fertilitätsparameter, Schwangerschaft oder fetale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3).

Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viartis sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potentielle Nutzen das potentielle Risiko für das ungeborene Kind rechtfertigt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Tenofoviralfenamid in die Muttermilch übergeht. Emtricitabin geht in die Muttermilch über. In tierexperimentellen Studien wurde gezeigt, dass Tenofovir in die Muttermilch übergeht.

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

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

Fertilität

Bisher liegen keine Daten zur Fertilität bei Anwendung von Emtricitabin/Tenofoviralfenamid beim Menschen vor. In tierexperimentellen Studien zeigten Emtricitabin und Tenofoviralfenamid keine Auswirkungen auf das Paarungsverhalten oder Fertilitätsparameter (siehe Abschnitt 5.3).

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

Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viartis kann einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Die Patienten sollten darüber informiert werden, dass in Zusammenhang mit der Anwendung von Emtricitabin/Tenofoviralfenamid über Schwindelgefühl berichtet wurde.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung zum Sicherheitsprofil

Die Beurteilung der Nebenwirkungen beruht auf den gesammelten Sicherheitsdaten aller Studien der Phasen 2 und 3, in deren Rahmen HIV-1-infizierte Patienten Arzneimittel erhielten, die Emtricitabin und Tenofoviralfenamid enthielten, und aus Erfahrungen nach der Markteinführung. In klinischen

Studien mit nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten, die Emtricitabin und Tenofoviralfenamid in Kombination mit Elvitegravir und Cobicistat als Fixkombinationstablette mit Elvitegravir 150 mg/Cobicistat 150 mg/Emtricitabin 200 mg/Tenofoviralfenamid (als Fumarat) 10 mg (E/C/F/TAF) über 144 Wochen erhielten, waren die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen Diarrhoe (7 %), Übelkeit (11 %) und Kopfschmerzen (6 %).

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

In Tabelle 3 sind die Nebenwirkungen nach Systemorganklasse und Häufigkeit geordnet aufgeführt. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$) und gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$).

Tabelle 3: Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen¹

Häufigkeit	Nebenwirkung
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>	
Gelegentlich:	Anämie ²
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>	
Häufig:	abnorme Träume
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	
Häufig:	Kopfschmerzen, Schwindelgefühl
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	
Sehr häufig:	Übelkeit
Häufig:	Diarrhoe, Erbrechen, Bauchschmerzen, Flatulenz
Gelegentlich:	Dyspepsie
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i>	
Häufig:	Hautausschlag
Gelegentlich:	Angioödem ^{3, 4} , Pruritus, Urtikaria ⁴
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>	
Gelegentlich:	Arthralgie
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	
Häufig:	Müdigkeit

¹ Mit Ausnahme von Angioödem, Anämie und Urtikaria (siehe Fußnoten 2, 3 und 4) wurden alle Nebenwirkungen in klinischen Studien zu F/TAF enthaltenden Arzneimitteln beobachtet. Die Häufigkeiten stammen aus den klinischen Phase-3-Studien zu E/C/F/TAF mit 866 nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten über 144 Behandlungswochen (GS-US-292-0104 und GS-US-292-0111).

² Diese Nebenwirkung wurde nicht in den klinischen Studien zu F/TAF enthaltenden Arzneimitteln beobachtet, aber im Rahmen von klinischen Studien oder Erkenntnissen seit der Markteinführung für Emtricitabin gemeldet, bei gleichzeitiger Anwendung mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln.

³ Diese Nebenwirkung wurde im Rahmen der Überwachung nach der Markteinführung für Emtricitabin-haltige Arzneimittel gemeldet.

⁴ Diese Nebenwirkung wurde im Rahmen der Überwachung nach der Markteinführung für Tenofoviralfenamid-haltige Arzneimittel gemeldet.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Immun-Reaktivierungs-Syndrom

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

Veränderungen bei Lipid-Laborwerten

In den Studien mit nicht vorbehandelten Patienten wurden in beiden mit Tenofoviralfenamidfumarat bzw. Tenofoviridisoproxilfumarat behandelten Gruppen in Woche 144 im Vergleich zu Studienbeginn im Nüchternzustand Erhöhungen der Lipidparameter Gesamtcholesterin, direkt gemessenes, an Lipoproteine niedriger Dichte (LDL) oder hoher Dichte (HDL) gebundenes Cholesterin sowie der Triglyzeride beobachtet. Der mediane Anstieg dieser Parameter in Woche 144 im Vergleich zu Studienbeginn war in der E/C/F/TAF-Gruppe größer als in der mit Elvitegravir 150 mg/Cobicistat 150 mg/Emtricitabin 200 mg/Tenofoviridisoproxil (als Fumarat) 245 mg (E/C/F/TDF) behandelten Gruppe ($p < 0,001$ für den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen beim Gesamtcholesterin, direkt gemessenem LDL- und HDL-Cholesterin sowie bei den Triglyzeriden, jeweils im Nüchternzustand). Die mediane (Q1, Q3) Veränderung des Verhältnisses von Gesamtcholesterin zu HDL-Cholesterin in Woche 144 im Vergleich zu Studienbeginn betrug in der E/C/F/TAF-Gruppe 0,2 (-0,3, 0,7) und 0,1 (-0,4, 0,6) in der E/C/F/TDF-Gruppe ($p = 0,006$ für den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen).

In einer Studie mit virologisch supprimierten Patienten, die unter Beibehaltung des dritten antiretroviralen Wirkstoffs (Studie GS-US-311-1089) von Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat auf Emtricitabin/Tenofoviralfenamid umgestellt wurden, wurden im Emtricitabin/Tenofoviralfenamid-Arm im Vergleich zu Studienbeginn im Nüchternzustand Erhöhungen der Lipidparameter Gesamtcholesterin, direkt gemessenes LDL-Cholesterin und der Triglyzeride beobachtet, gegenüber einer geringen Veränderung im Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat-Arm ($p \leq 0,009$ für den Unterschied zwischen den Gruppen bei den Veränderungen im Vergleich zu Studienbeginn). Im Vergleich zu Studienbeginn war die Veränderung bei den medianen Nüchternwerten für HDL-Cholesterin und Glukose oder beim Verhältnis von Gesamtcholesterin zu HDL-Cholesterin im Nüchternzustand in Woche 96 in beiden Behandlungsarmen gering. Keine der Veränderungen wurde als klinisch relevant erachtet.

In einer Studie mit virologisch supprimierten erwachsenen Patienten, die unter Beibehaltung des dritten antiretroviralen Wirkstoffs (Studie GS-US-311-1717) von Abacavir/Lamivudin auf Emtricitabin/Tenofoviralfenamid umgestellt wurden, kam es zu minimalen Veränderungen der Lipidparameter.

Metabolische Parameter

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

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit von Emtricitabin und Tenofoviralfenamid wurde über 48 Wochen in einer offenen klinischen Studie (GS-US-292-0106) untersucht, in der nicht vorbehandelte HIV-1-infizierte Kinder und Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 Jahren Emtricitabin und Tenofoviralfenamid in Kombination mit Elvitegravir und Cobicistat als Fixkombinationstablette erhielten. Das Sicherheitsprofil von Emtricitabin und Tenofoviralfenamid bei Gabe mit Elvitegravir und Cobicistat war bei 50 jugendlichen Patienten vergleichbar mit dem von Erwachsenen (siehe Abschnitt 5.1).

Sonstige besondere Patientengruppen

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Die Sicherheit von Emtricitabin und Tenofoviralfenamid wurde über 144 Wochen in einer offenen klinischen Studie (GS-US-292-0112) untersucht, in der 248 HIV-1-infizierte Patienten mit leichter bis mittelgradiger Nierenfunktionsstörung (nach der Cockcroft-Gault-Methode geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR_{CG}]: 30-69 ml/min), die entweder nicht vorbehandelt ($n = 6$) oder virologisch

supprimiert (n = 242) waren, Emtricitabin und Tenofoviralfenamid in Kombination mit Elvitegravir und Cobicistat als Fixkombinationstablette erhielten. Das Sicherheitsprofil bei Patienten mit leichter bis mittelgradiger Nierenfunktionsstörung war vergleichbar mit dem von Patienten mit normaler Nierenfunktion (siehe Abschnitt 5.1).

Die Sicherheit von Emtricitabin und Tenofoviralfenamid wurde in einer einarmigen, offenen klinischen Studie (GS-US-292-1825), in der 55 virologisch suppressierte HIV-1-infizierte Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz ($\text{eGFR}_{\text{CG}} < 15 \text{ ml/min}$) bei chronischer Hämodialyse Emtricitabin und Tenofoviralfenamid in Kombination mit Elvitegravir und Cobicistat als Fixkombinationstablette erhielten, über einen Zeitraum von 48 Wochen untersucht. Es wurden keine neuen Sicherheitsbedenken bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz bei chronischer Hämodialyse, die Emtricitabin und Tenofoviralfenamid in Kombination mit Elvitegravir und Cobicistat als Fixkombinationstablette erhielten, identifiziert (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit HIV- und HBV-Koinfektion

Die Sicherheit von Emtricitabin und Tenofoviralfenamid in Kombination mit Elvitegravir und Cobicistat als Fixkombinationstablette (Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid [E/C/F/TAF]) wurde bei 72 Patienten mit HIV/HBV-Koinfektion, die wegen ihrer HIV-Infektion behandelt wurden, in einer offenen klinischen Studie (GS-US-292-1249) über 48 Wochen untersucht, in der die Patienten von einem anderen antiretroviralen Behandlungsregime (welches bei 69 von 72 Patienten Tenofovidisoproxilfumarat [TDF] enthielt) auf E/C/F/TAF umgestellt wurden. Auf der Grundlage dieser begrenzten Daten war das Sicherheitsprofil von Emtricitabin und Tenofoviralfenamid in Kombination mit Elvitegravir und Cobicistat als Fixkombinationstablette bei Patienten mit HIV/HBV-Koinfektion vergleichbar mit dem von Patienten mit alleiniger HIV-1-Infektion (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 der Patient auf Anzeichen einer Toxizität (siehe Abschnitt 4.8) zu beobachten. Die Behandlung im Fall einer Überdosis Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viatris umfasst allgemeine supportive Maßnahmen einschließlich der Überwachung der Vitalparameter sowie die Beobachtung des klinischen Zustands des Patienten.

Emtricitabin kann durch Hämodialyse eliminiert werden, wobei ungefähr 30 % der Emtricitabin-Dosis während einer 3-stündigen Dialyse entfernt werden, wenn mit dieser innerhalb von 1,5 Stunden nach der Einnahme von Emtricitabin begonnen wird. Tenofovir wird mit einem Extraktionskoeffizienten von rund 54 % wirksam durch Hämodialyse eliminiert. 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: J05AR17.

Wirkmechanismus

Bei Emtricitabin handelt es sich um einen nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NRTI) und ein Nukleosid-Analogon von 2'-Desoxycytidin. Emtricitabin wird durch zelluläre Enzyme zu Emtricitabin-Triphosphat phosphoryliert. Emtricitabin-Triphosphat hemmt die HIV-Replikation, da es durch die Reverse Transkriptase (RT) des HIV in die virale Desoxyribonukleinsäure (DNA) eingebaut wird, was zu einem DNA-Kettenabbruch führt. Emtricitabin zeigt Wirkung gegen HIV-1, HIV-2 sowie HBV.

Tenofoviralfenamid ist ein Nukleotid-Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NtRTI) und Phosphonamidat-Prodrug von Tenofovir (2'-Desoxyadenosinmonophosphat-Analogon). Tenofoviralfenamid dringt in die Zellen ein; aufgrund der durch Cathepsin A vermittelten Hydrolyse wird seine Stabilität im Plasma erhöht und es wird intrazellulär aktiviert, wodurch Tenofoviralfenamid zur Anreicherung von Tenofovir in mononukleären Zellen des peripheren Blutes (PBMC; *peripheral blood mononuclear cells*) oder HIV-Zielzellen einschließlich Lymphozyten und Makrophagen effizienter als Tenofoviridisproxilfumarat ist. Anschließend wird das intrazelluläre Tenofovir zum pharmakologisch aktiven Metaboliten Tenofovidiphosphat phosphoryliert. Tenofovidiphosphat hemmt die HIV-Replikation, indem es durch die RT des HIV in die virale DNA eingebaut wird, was zu einem DNA-Kettenabbruch führt.

Tenofovir zeigt Wirkung gegen HIV-1, HIV-2 sowie HBV.

Antivirale Aktivität *in vitro*

Emtricitabin und Tenofoviralfenamid haben in Zellkultur synergistische antivirale Aktivität gezeigt. Bei der Kombination von Emtricitabin oder Tenofoviralfenamid mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln wurden keine antagonistischen Effekte beobachtet.

Die antivirale Wirkung von Emtricitabin gegen Laborstämme und klinische Isolate von HIV-1 wurde an lymphoblastoiden Zelllinien, an der MAGI-CCR5-Zelllinie und an PBMC beurteilt. Die Werte der mittleren effektiven Konzentration (EC_{50}) für Emtricitabin lagen im Bereich von 0,0013 bis 0,64 μ M. In Zellkulturen zeigte Emtricitabin antivirale Aktivität gegen die HIV-1-Subtypen A, B, C, D, E, F und G (EC_{50} -Werte im Bereich von 0,007 bis 0,075 μ M) und stammspezifische Aktivität gegen HIV-2 (EC_{50} -Werte im Bereich von 0,007 bis 1,5 μ M).

Die antivirale Wirkung von Tenofoviralfenamid gegen Laborstämme und klinische Isolate von HIV-1-Subtyp B wurde an lymphoblastoiden Zelllinien, PBMC, primären Monozyten/Makrophagen und CD4-T-Lymphozyten beurteilt. Die EC_{50} -Werte für Tenofoviralfenamid lagen im Bereich von 2,0 bis 14,7 nM. In Zellkulturen zeigte Tenofoviralfenamid antivirale Aktivität gegen alle HIV-1-Gruppen (M, N und O) einschließlich der Subtypen A, B, C, D, E, F und G (EC_{50} -Werte im Bereich von 0,10 bis 12,0 nM) sowie stammspezifische Aktivität gegen HIV-2 (EC_{50} -Werte im Bereich von 0,91 bis 2,63 nM).

Resistenz

In vitro

Die reduzierte Empfindlichkeit gegenüber Emtricitabin ist mit M184V/I-Mutationen in der HIV-1-RT assoziiert.

HIV-1-Isolate mit reduzierter Empfindlichkeit gegenüber Tenofoviralfenamid exprimieren eine K65R-Mutation in der HIV-1-RT; zusätzlich wurde vorübergehend eine K70E-Mutation in der HIV-1-RT festgestellt.

Bei nicht vorbehandelten Patienten

Im Rahmen einer gepoolten Analyse von nicht antiretroviral vorbehandelten Patienten, die in den Phase-3-Studien GS-US-292-0104 und GS-US-292-0111 Emtricitabin und Tenofoviralfenamid (10 mg) in Kombination mit Elvitegravir und Cobicistat als Fixkombinationstablette erhielten, erfolgte bei bestätigtem virologischem Versagen, in Woche 144 oder bei vorzeitigem Studienabbruch eine

Genotypisierung der Plasma-HIV-1-Isolate sämtlicher Patienten mit einem HIV-1-RNA-Wert von ≥ 400 Kopien/ml. Bis Woche 144 wurde bei 12 von 22 Patienten mittels auswertbarer genotypischer Daten aus gepaarten HIV-1-Isolaten zu Studienbeginn und nach E/C/F/TAF-Therapieversagen die Entwicklung einer oder mehrerer primärer, mit Emtricitabin-, Tenofoviralfenamid- oder Elvitegravir-Resistenz assoziierter Mutationen festgestellt (12 von 866 Patienten [1,4 %]), im Vergleich zu 12 von 20 Isolaten nach Therapieversagen bei Patienten mit auswertbaren genotypischen Daten aus der E/C/F/TDF-Gruppe (12 von 867 Patienten [1,4 %]). In der E/C/F/TAF-Gruppe lagen folgende Mutationen vor: M184V/I (n = 11) und K65R/N (n = 2) in der RT und T66T/A/I/V (n = 2), E92Q (n = 4), Q148Q/R (n = 1) und N155H (n = 2) in der Integrase. Die HIV-1-Isolate der 12 Patienten mit Resistenzentwicklung in der E/C/F/TDF-Gruppe zeigten folgende Mutationen: M184V/I (n = 9), K65R/N (n = 4) und L210W (n = 1) in der RT und E92Q/V (n = 4) und Q148R (n = 2) sowie N155H/S (n = 3) in der Integrase. Die meisten HIV-1-Isolate von den Patienten beider Behandlungsgruppen, die Resistenzmutationen gegenüber Elvitegravir in der Integrase aufwiesen, zeigten außerdem Resistenzmutationen gegenüber Emtricitabin in der RT.

Bei Patienten mit HIV- und HBV-Koinfektion

In einer klinischen Studie mit virologisch supprimierten HIV-Patienten mit einer chronischen Hepatitis-B-Koinfektion, die über 48 Wochen Emtricitabin und Tenofoviralfenamid in Kombination mit Elvitegravir und Cobicistat als Fixkombinationstablette (E/C/F/TAF) erhielten (GS-US-292-1249, n = 72), waren 2 Patienten für die Resistenzanalyse geeignet. Bei diesen 2 Patienten wurden keine Aminosäure-Substitutionen bei HIV-1 oder HBV gefunden, die mit einer Resistenz gegen einen der Bestandteile von E/C/F/TAF assoziiert waren.

Kreuzresistenz bei HIV-1-infizierten, nicht vorbehandelten oder virologisch supprimierten Patienten
Emtricitabin-resistente Viren mit der M184V/I-Substitution waren kreuzresistent gegenüber Lamivudin, blieben aber empfindlich gegenüber Didanosin, Stavudin, Tenofovir und Zidovudin.

Die Mutationen K65R und K70E führen zu reduzierter Empfindlichkeit gegenüber Abacavir, Didanosin, Lamivudin, Emtricitabin und Tenofovir, vermindern aber nicht die Empfindlichkeit gegenüber Zidovudin.

Multinukleosid-resistentes HIV-1 mit einer T69S-Doppelinsertionsmutation oder einem Q151M-Mutationskomplex einschließlich K65R zeigt eine reduzierte Empfindlichkeit gegenüber Tenofoviralfenamid.

Klinische Daten

Es wurden keine Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit bei nicht vorbehandelten Patienten mit Emtricitabin/Tenofoviralfenamid durchgeführt.

Die klinische Wirksamkeit von Emtricitabin/Tenofoviralfenamid wurde in Studien erwiesen, in denen Emtricitabin und Tenofoviralfenamid in Kombination mit Elvitegravir und Cobicistat als Fixkombinationstablette E/C/F/TAF gegeben wurden.

HIV-1-infizierte, nicht vorbehandelte Patienten

In den Studien GS-US-292-0104 und GS-US-292-0111 wurden die Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten entweder Emtricitabin 200 mg und Tenofoviralfenamid 10 mg einmal täglich (n = 866) oder Emtricitabin 200 mg plus Tenofoviridisoproxil (als Fumarat) 245 mg einmal täglich (n = 867), jeweils in Kombination mit Elvitegravir 150 mg und Cobicistat 150 mg als Fixkombinationstablette. Das mittlere Alter betrug 36 Jahre (Spanne: 18–76), 85 % waren männlich. 57 % waren weiß, 25 % farbig, 10 % waren asiatischer und 19 % hispanischer/lateinamerikanischer Abstammung. Der mittlere HIV-1-RNA-Wert im Plasma zu Studienbeginn betrug $4,5 \log_{10}$ Kopien/ml (Spanne: 1,3–7,0), 23 % der Patienten hatten zu Studienbeginn eine Viruslast von $> 100\,000$ Kopien/ml. Die mittlere CD4-Zellzahl zu Studienbeginn lag bei 427 Zellen/mm³ (Spanne: 0–1 360), 13 % hatten eine CD4-Zellzahl < 200 Zellen/mm³.

E/C/F/TAF zeigte bei der Senkung der HIV-1-RNA-Last auf < 50 Kopien/ml statistische Überlegenheit gegenüber E/C/F/TDF in Woche 144. Der Unterschied betrug 4,2 % (95 % KI: 0,6 % bis 7,8 %). Die gepoolten Behandlungsergebnisse nach 48 und 144 Wochen sind in Tabelle 4 aufgeführt.

Tabelle 4: Gepoolte virologische Ergebnisse der Studien GS-US-292-0104 und GS-US-292-0111 nach 48 und 144 Wochen^{a,b}

	Woche 48		Woche 144	
	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF ^c (n = 867)	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)
HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml	92 %	90 %	84 %	80 %
Unterschied zwischen Behandlungsgruppen	2,0 % (95 %-KI: -0,7 % bis 4,7 %)		4,2 % (95 %-KI: 0,6 % bis 7,8 %)	
HIV-1-RNA ≥ 50 Kopien/ml^c	4 %	4 %	5 %	4 %
Keine virologischen Daten im Woche-48- oder Woche-144-Fenster	4 %	6 %	11 %	16 %
Studienmedikation wegen unerwünschter Ereignisse oder Tod abgesetzt ^d	1 %	2 %	1 %	3 %
Studienmedikation aus anderen Gründen abgesetzt und letzter verfügbarer HIV-1-RNA-Wert < 50 Kopien/ml ^e	2 %	4 %	9 %	11 %
Keine Daten aus dem Zeitfenster, aber weiter unter Studienmedikation	1 %	< 1 %	1 %	1 %
Anteil (%) der Patienten mit HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml nach Untergruppen				
Alter				
< 50 Jahre	716/777 (92 %)	680/753 (90 %)	647/777 (83 %)	602/753 (80 %)
≥ 50 Jahre	84/89 (94 %)	104/114 (91 %)	82/89 (92 %)	92/114 (81 %)
Geschlecht				
Männlich	674/733 (92 %)	673/740 (91 %)	616/733 (84 %)	603/740 (81 %)
Weiblich	126/133 (95 %)	111/127 (87 %)	113/133 (85 %)	91/127 (72 %)
Ethnische Abstammung				
Farbig	197/223 (88 %)	177/213 (83 %)	168/223 (75 %)	152/213 (71 %)
Nicht farbig	603/643 (94 %)	607/654 (93 %)	561/643 (87 %)	542/654 (83 %)
Viruslast zu Studienbeginn				
≤ 100 000 Kopien/ml	629/670 (94 %)	610/672 (91 %)	567/670 (85 %)	537/672 (80 %)
> 100 000 Kopien/ml	171/196 (87 %)	174/195 (89 %)	162/196 (83 %)	157/195 (81 %)
CD4-Zellzahl zu Studienbeginn				
< 200 Zellen/mm ³	96/112 (86 %)	104/117 (89 %)	93/112 (83 %)	94/117 (80 %)
≥ 200 Zellen/mm ³	703/753 (93 %)	680/750 (91 %)	635/753 (84 %)	600/750 (80 %)
HIV-1-RNA < 20 Kopien/ml	84,4 %	84,0 %	81,1 %	75,8 %
Unterschied zwischen Behandlungsgruppen	0,4 % (95 %-KI: -3,0 % bis 3,8 %)		5,4 % (95 %-KI: 1,5 % bis 9,2 %)	

E/C/F/TAF = Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid

E/C/F/TDF = Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxilfumarat

^a Das Woche-48-Zeitfenster reicht von Tag 294 bis Tag 377 (einschließlich); das Woche-144-Zeitfenster reicht von Tag 966 bis Tag 1049 (einschließlich).

^b In beiden Studien erfolgte eine Stratifizierung der Patienten nach HIV-1-RNA bei Studienbeginn (≤ 100 000 Kopien/ml, > 100 000 Kopien/ml bis ≤ 400 000 Kopien/ml oder > 400 000 Kopien/ml), nach CD4-Zellzahl (< 50 Zellen/μl, 50-199 Zellen/μl oder ≥ 200 Zellen/μl) sowie nach Region (USA oder außerhalb der USA).

^c Umfasst Patienten, die im Woche-48- oder Woche-144-Zeitfenster ≥ 50 Kopien/ml hatten oder wegen ausbleibender oder nachlassender Wirksamkeit vorzeitig ausschieden oder aus anderen Gründen als unerwünschten Ereignissen (UE), Tod oder ausbleibender/nachlassender Wirksamkeit ausschieden und zu diesem Zeitpunkt eine Viruslast von ≥ 50 Kopien/ml hatten.

^d Umfasst Patienten, die wegen UE oder Tod irgendwann zwischen Tag 1 und dem Ende des Zeitfensters ausschieden, wenn dies dazu führte, dass für das jeweilige Zeitfenster keine virologischen Daten zur Behandlung vorlagen.

^e Umfasst Patienten, die aus anderen Gründen als UE, Tod oder ausbleibender/nachlassender Wirksamkeit ausschieden, z. B. Einwilligung zurückgezogen, für Nachbeobachtung nicht verfügbar usw.

Der mittlere Anstieg der CD4-Zellzahl gegenüber Studienbeginn betrug nach 48 Wochen 230 Zellen/mm³ bei den Patienten, die E/C/F/TAF erhielten, und 211 Zellen/mm³ bei den Patienten, die E/C/F/TDF erhielten ($p = 0,024$) und nach 144 Wochen 326 Zellen/mm³ bei den mit E/C/F/TAF behandelten Patienten und 305 Zellen/mm³ bei den mit E/C/F/TDF behandelten Patienten ($p = 0,06$).

Die klinische Wirksamkeit von Emtricitabin/Tenofoviralafenamid bei nicht vorbehandelten Patienten wurde auch in einer Studie mit Emtricitabin und Tenofoviralafenamid (10 mg) in Kombination mit Darunavir (800 mg) und Cobicistat als Fixkombinationstablette (D/C/F/TAF) erwiesen. In der Studie GS-US-299-0102 wurden die Patienten im Verhältnis 2:1 randomisiert und entweder einer Behandlung mit der Fixkombination D/C/F/TAF einmal täglich ($n = 103$) oder Darunavir und Cobicistat und Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat einmal täglich ($n = 50$) zugeteilt. Die Anteile der Patienten mit einem HIV-1-RNA-Wert im Plasma < 50 Kopien/ml und < 20 Kopien/ml sind in Tabelle 5 aufgeführt.

Tabelle 5: Virologische Ergebnisse der Studie GS-US-299-0102 in den Wochen 24 und 48^a

	Woche 24		Woche 48	
	D/C/F/TAF (n = 103)	Darunavir, Cobicistat und Emtricitabin/Teno- fovirdisoproxil- fumarat (n = 50)	D/C/F/TAF (n = 103)	Darunavir, Cobicistat und Emtricitabin/Teno- fovirdisoproxil- fumarat (n = 50)
HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml	75 %	74 %	77 %	84 %
Unterschied zwischen Behandlungsgruppen	3,3 % (95 %-KI: -11,4 % bis 18,1 %)		-6,2 % (95 %-KI: -19,9 % bis 7,4 %)	
HIV-1-RNA ≥ 50 Kopien/ml^b	20 %	24 %	16 %	12 %
Keine virologischen Daten im Woche- 48-Fenster	5 %	2 %	8 %	4 %
Studienmedikation wegen UE oder Tod abgesetzt ^c	1 %	0	1 %	2 %
Studienmedikation aus anderen Gründen abgesetzt und letzter verfügbarer HIV-1-RNA-Wert < 50 Kopien/ml ^d	4 %	2 %	7 %	2 %
Keine Daten aus dem Zeitfenster, aber weiter unter Studienmedikation	0	0	0	0
HIV-1-RNA < 20 Kopien/ml	55 %	62 %	63 %	76 %
Unterschied zwischen Behandlungsgruppen	-3,5 % (95 %-KI: -19,8 % bis 12,7 %)		-10,7 % (95 %-KI: -26,3 % bis 4,8 %)	

D/C/F/TAF = Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid

^a Das Woche-48-Zeitfenster reicht von Tag 294 bis Tag 377 (einschließlich).

^b Umfasst Patienten, die im Woche-48-Zeitfenster ≥ 50 Kopien/ml hatten oder wegen ausbleibender oder nachlassender Wirksamkeit vorzeitig ausschieden oder aus anderen Gründen als unerwünschten Ereignissen (UE), Tod oder ausbleibender/nachlassender Wirksamkeit ausschieden und zu diesem Zeitpunkt eine Viruslast von ≥ 50 Kopien/ml hatten.

^c Umfasst Patienten, die wegen UE oder Tod irgendwann zwischen Tag 1 und dem Ende des Zeitfensters ausschieden, wenn dies dazu führte, dass für das jeweilige Zeitfenster keine virologischen Daten zur Behandlung vorlagen.

^d Umfasst Patienten, die aus anderen Gründen als UE, Tod oder ausbleibender/nachlassender Wirksamkeit ausschieden, z. B. Einwilligung zurückgezogen, für Nachbeobachtung nicht verfügbar usw.

HIV-1-infizierte virologisch suppressierte Patienten

In der Studie GS-US-311-1089 wurden die Wirksamkeit und Sicherheit der Therapieumstellung von Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat auf Emtricitabin/Tenofoviralafenamid mit Beibehaltung des dritten antiretroviralen Wirkstoffs in einer randomisierten, doppelblinden Studie bei virologisch suppressierten HIV-1-infizierten Erwachsenen ($n = 663$) untersucht. Die Patienten mussten durch ihre Ausgangstherapie seit mindestens 6 Monaten stabil suppressiert sein (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml)

und durften vor Studienbeginn kein HIV-1 aufweisen, das Resistenzmutationen gegenüber Emtricitabin oder Tenofoviralfenamid hatte. Die Patienten wurden zu Studienbeginn im Verhältnis 1:1 randomisiert und entweder der Umstellung auf Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (n = 333) oder dem Verbleib auf ihrem Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat enthaltenden Regime zu Studienbeginn (n = 330) zugeteilt. Die Patienten wurden nach der Klasse des dritten Wirkstoffs in ihrem vorherigen Therapieregime stratifiziert. Zu Studienbeginn erhielten 46 % der Patienten Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat in Kombination mit einem geboosterten PI und 54 % der Patienten erhielten Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat in Kombination mit einem nicht geboosterten dritten Wirkstoff.

Die Behandlungsergebnisse der Studie GS-US-311-1089 bis Woche 48 und 96 sind in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6: Virologische Ergebnisse der Studie GS-US-311-1089 nach 48^a und 96^b Wochen

	Woche 48		Woche 96	
	Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid enthaltendes Behandlungsregime (n = 333)	Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil- fumarat enthaltendes Behandlungsregime (n = 330)	Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid enthaltendes Behandlungsregime (n = 333)	Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil- fumarat enthaltendes Behandlungsregime (n = 330)
HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml	94 %	93 %	89 %	89 %
Unterschied zwischen Behandlungsgruppen	1,3 % (95 %-KI: -2,5 % bis 5,1 %)		-0,5 % (95 %-KI: -5,3 % bis 4,4 %)	
HIV-1-RNA ≥ 50 Kopien/ml^c	< 1 %	2 %	2 %	1 %
Keine virologischen Daten im Woche-48- oder 96-Fenster	5 %	5 %	9 %	10 %
Studienmedikation wegen UE oder Tod abgesetzt ^d	2 %	1 %	2 %	2 %
Studienmedikation aus anderen Gründen abgesetzt und letzter verfügbarer HIV-1- RNA-Wert < 50 Kopien/ml ^e	3 %	5 %	7 %	9 %
Keine Daten aus dem Zeitfenster, aber weiter unter Studienmedikation	< 1 %	0	0	<1 %
Anteil (%) der Patienten mit HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml nach vorherigem Therapieregime				
Geboosterte PI	142/155 (92 %)	140/151 (93 %)	133/155 (86 %)	133/151 (88 %)
Andere dritte Wirkstoffe	172/178 (97 %)	167/179 (93 %)	162/178 (91 %)	161/179 (90 %)

PI = Proteaseinhibitor

^a Das Woche-48-Zeitfenster reicht von Tag 294 bis Tag 377 (einschließlich).

^b Das Woche-96-Zeitfenster reicht von Tag 630 bis Tag 713 (einschließlich).

^c Umfasst Patienten, die im Woche-48 oder Woche-96-Zeitfenster ≥ 50 Kopien/ml hatten oder wegen ausbleibender oder nachlassender Wirksamkeit vorzeitig ausschieden oder aus anderen Gründen als unerwünschten Ereignissen (UE), Tod oder ausbleibender/nachlassender Wirksamkeit ausschieden und zu diesem Zeitpunkt eine Viruslast von ≥ 50 Kopien/ml hatten.

^d Umfasst Patienten, die wegen UE oder Tod irgendwann zwischen Tag 1 und dem Ende des Zeitfensters ausschieden, wenn dies dazu führte, dass für das jeweilige Zeitfenster keine virologischen Daten zur Behandlung vorlagen.

^e Umfasst Patienten, die aus anderen Gründen als UE, Tod oder ausbleibender/nachlassender Wirksamkeit ausschieden, z. B. Einwilligung zurückgezogen, für Nachbeobachtung nicht verfügbar usw.

In Studie GS-US-311-1717 wurden Patienten, die unter ihrem Abacavir/Lamivudin enthaltenden Behandlungsregime mindestens 6 Monate lang virologisch supprimiert waren (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml), im Verhältnis 1:1 entweder zur Umstellung auf Emtricitabin/Tenofoviralfenamid

(N = 280) unter Beibehaltung ihres dritten Wirkstoffs der Ausgangstherapie oder zur Beibehaltung ihrer Abacavir/Lamivudin enthaltenden Ausgangstherapie randomisiert (N = 276).

Die Patienten wurden nach der Klasse des dritten Wirkstoffs in ihrem vorherigen Therapieregime stratifiziert. Zu Studienbeginn erhielten 30 % der Patienten Abacavir/Lamivudin in Kombination mit einem geboosterten Proteaseinhibitor und 70 % der Patienten erhielten Abacavir/Lamivudin in Kombination mit einem nicht geboosterten dritten Wirkstoff. Die virologischen Erfolgsraten zu Woche 48 waren: Emtricitabin/Tenofoviralfenamid enthaltendes Regime: 89,7 % (227 von 253 Probanden); Abacavir/Lamivudin enthaltendes Regime: 92,7 % (230 von 248 Probanden). Zu Woche 48 war die Umstellung auf ein Emtricitabin/Tenofoviralfenamid enthaltendes Regime der Beibehaltung einer Ausgangstherapie mit einem Abacavir/Lamivudin enthaltenden Regime in Bezug auf die Aufrechterhaltung des HIV-1-RNA-Wertes von < 50 Kopien/ml nicht unterlegen.

HIV-1-infizierte Patienten mit leichter bis mittelgradiger Nierenfunktionsstörung

In der Studie GS-US-292-0112 wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Emtricitabin und Tenofoviralfenamid in einer offenen klinischen Studie untersucht, in der 242 HIV-1-infizierte Patienten mit leichter bis mittelgradiger Nierenfunktionsstörung (eGFR_{CG}: 30–69 ml/min) auf Emtricitabin und Tenofoviralfenamid (10 mg) in Kombination mit Elvitegravir und Cobicistat als Fixkombinationstablette umgestellt wurden. Die Patienten waren zum Zeitpunkt der Umstellung seit mindestens 6 Monaten virologisch supprimiert (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml).

Das mittlere Alter betrug 58 Jahre (Spanne: 24–82), wobei 63 Patienten (26 %) 65 Jahre oder älter waren. 79 % waren männlich, 63 % waren weiß, 18 % waren farbig, 14 % waren asiatischer und 13 % hispanischer/lateinamerikanischer Abstammung. Die mediane eGFR zu Studienbeginn betrug 56 ml/min, und 33 % der Patienten hatten eine eGFR zwischen 30 und 49 ml/min. Die mittlere CD4-Zellzahl zu Studienbeginn lag bei 664 Zellen/mm³ (Spanne: 126–1 813).

144 Wochen nach der Umstellung auf Emtricitabin und Tenofoviralfenamid in Kombination mit Elvitegravir und Cobicistat als Fixkombinationstablette hatten 83,1 % (197/237 Patienten) weiterhin einen HIV-1-RNA-Wert von < 50 Kopien/ml.

In der Studie GS-US-292-1825 wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Emtricitabin und Tenofoviralfenamid in Kombination mit Elvitegravir und Cobicistat als Fixkombinationstablette in einer einarmigen, offenen klinischen Studie mit 55 HIV-1-infizierten Erwachsenen mit terminaler Niereninsuffizienz (eGFR_{CG} < 15 ml/min), die für mindestens 6 Monate eine chronische Hämodialyse erhielten, bevor sie auf Emtricitabin und Tenofoviralfenamid in Kombination mit Elvitegravir und Cobicistat als Fixkombinationstablette umgestellt wurden, untersucht. Die Patienten waren vor der Umstellung für mindestens 6 Monate virologisch supprimiert (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml).

Das mittlere Alter betrug 48 Jahre (Spanne: 23–64). 76 % waren männlich, 82 % waren Farbige und 18 % waren Weiße. 15 % der Patienten waren hispanischer/lateinamerikanischer Abstammung. Die mittlere CD4-Zellzahl zu Studienbeginn lag bei 545 Zellen/mm³ (Spanne: 205–1 473). 48 Wochen nach Umstellung auf Emtricitabin und Tenofoviralfenamid in Kombination mit Elvitegravir und Cobicistat als Fixkombinationstablette konnten 81,8 % (45/55 Patienten) eine HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml aufrechterhalten. Bei Patienten, deren Behandlung umgestellt wurde, waren keine klinisch signifikanten Veränderungen der Lipid-Laborwerte im Nüchternzustand zu beobachten.

Patienten mit HIV- und HBV-Koinfektion

In der offenen Studie GS-US-292-1249 wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Emtricitabin und Tenofoviralfenamid in Kombination mit Elvitegravir und Cobicistat als Fixkombinationstablette (E/C/F/TAF) bei erwachsenen Patienten mit HIV-1- und chronischer Hepatitis-B-Koinfektion untersucht. 69 der 72 Patienten erhielten zuvor eine TDF-haltige antiretrovirale Therapie. Zu Beginn der Behandlung mit E/C/F/TAF waren die 72 Patienten für mindestens 6 Monate HIV-supprimiert (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml), mit oder ohne Suppression der HBV-DNA bei kompensierter Leberfunktion. Das mittlere Alter betrug 50 Jahre (Spanne: 28–67), 92 % der Patienten waren männlich, 69 % weiß, 18 % farbig und 10 % asiatischer Abstammung. Die mittlere CD4-Zellzahl zu Studienbeginn lag bei 636 Zellen/mm³ (Spanne: 263–1 498). Zu Studienbeginn waren 86 % der

Patienten (62/72) HBV-supprimiert (HBV-DNA < 29 I.E./ml) und 42 % (30/72) waren HBeAg-positiv.

Von den Patienten, die zu Studienbeginn HBeAg-positiv waren, erreichte 1/30 (3,3 %) in Woche 48 eine Serokonversion zu Anti-HBe. Von den Patienten, die zu Studienbeginn HBsAg-positiv waren, erreichten 3/70 (4,3 %) in Woche 48 eine Serokonversion zu Anti-HBs.

In Woche 48 behielten 92 % der Patienten (66/72) nach der Umstellung auf Emtricitabin und Tenofoviralfenamid in Kombination mit Elvitegravir und Cobicistat als Fixkombinationstablette eine HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml. Die mittlere Veränderung im Vergleich zu Studienbeginn in der CD4-Zellzahl in Woche 48 betrug -2 Zellen/mm³. 92 % (66/72 Patienten) hatten in der Missing = Failure-Analyse in Woche 48 eine HBV-DNA < 29 I.E./ml. Von den 62 Patienten, die zu Studienbeginn HBV-supprimiert waren, blieben 59 supprimiert und bei 3 Patienten waren keine Daten vorhanden. Von den 10 Patienten, die zu Studienbeginn nicht HBV-supprimiert waren (HBV-DNA ≥ 29 I.E./ml), wurden 7 supprimiert, 2 blieben messbar und bei 1 lagen keine Daten vor.

Zur Anwendung von E/C/F/TAF bei nicht vorbehandelten Patienten mit HIV/HBV-Koinfektion liegen nur begrenzte klinische Daten vor.

Veränderungen der Werte der Knochendichtemessung

In Studien mit nicht vorbehandelten Patienten ging die Behandlung mit Emtricitabin und Tenofoviralfenamid in Kombination mit Elvitegravir und Cobicistat als Fixkombinationstablette im Vergleich zu E/C/F/TDF über eine 144-wöchige Behandlung, gemessen mittels Dual-Röntgen-Absorptiometrie [DXA]-Analyse von Hüftknochen (mittlere Veränderung: -0,8 % vs. -3,4 %, $p < 0,001$) und Lendenwirbelsäule (mittlere Veränderung: -0,9 % vs. -3,0 %, $p < 0,001$), mit einer geringeren Verminderung der Knochendichte einher. In einer separaten Studie ging die Behandlung mit Emtricitabin und Tenofoviralfenamid in Kombination mit Darunavir und Cobicistat als Fixkombinationstablette, im Vergleich zu Darunavir, Cobicistat, Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat, ebenfalls mit einer geringeren Verminderung der Knochendichte (gemessen mittels DXA-Analyse von Hüftknochen und Lendenwirbelsäule) über eine 48-wöchige Behandlung einher.

In einer Studie mit virologisch supprimierten erwachsenen Patienten wurden Verbesserungen der Knochendichte über 96 Wochen nach der Umstellung von einem TDF-haltigen Behandlungsregime auf Emtricitabin/Tenofoviralfenamid festgestellt, verglichen mit minimalen Veränderungen bei Beibehaltung des TDF-haltigen Behandlungsregimes, gemessen mittels DXA-Analyse von Hüftknochen (mittlere Veränderung im Vergleich zu Studienbeginn 1,9 % vs. -0,3 %, $p < 0,001$) und Lendenwirbelsäule (mittlere Veränderung im Vergleich zu Studienbeginn 2,2 % vs. -0,2 %, $p < 0,001$).

In einer Studie mit virologisch supprimierten erwachsenen Patienten veränderte sich über 48 Wochen die Knochendichte nicht signifikant nach Umstellung auf Emtricitabin/Tenofoviralfenamid von einem Abacavir/Lamivudin enthaltenden Behandlungsregime im Vergleich zur Beibehaltung des Abacavir/Lamivudin enthaltenden Behandlungsregimes, gemessen mittels DXA-Analyse an Hüftknochen (mittlere Veränderung im Vergleich zu Studienbeginn von 0,3 % vs. 0,2 %, $p = 0,55$) und Lendenwirbelsäule (mittlere Veränderung im Vergleich zu Studienbeginn von 0,1 % vs. < 0,1 %, $p = 0,78$).

Veränderungen der Werte der Nierenfunktion

In Studien mit nicht vorbehandelten Patienten ging die Behandlung mit Emtricitabin und Tenofoviralfenamid in Kombination mit Elvitegravir und Cobicistat als Fixkombinationstablette über 144 Wochen im Vergleich zu E/C/F/TDF mit einer geringeren Auswirkung auf die renalen Sicherheitsparameter (gemessen nach 144-wöchiger Behandlung mittels eGFR_{CG} und Protein-Kreatinin-Quotient im Urin und nach 96-wöchiger Behandlung mittels Albumin-Kreatinin-Quotient im Urin) einher. Während der 144-wöchigen Behandlung setzte kein Patient E/C/F/TAF aufgrund eines therapiebedingten renalen unerwünschten Ereignisses ab im Vergleich zu 12 Patienten, die E/C/F/TDF absetzten ($p < 0,001$).

In einer separaten Studie mit nicht vorbehandelten Patienten ging die Behandlung mit Emtricitabin und Tenofoviralfenamid in Kombination mit Darunavir und Cobicistat als Fixkombinationstablette mit einer geringeren Auswirkung auf die renalen Sicherheitsparameter während der 48-wöchigen Behandlung im Vergleich zu Darunavir und Cobicistat in Kombination mit Emtricitabin/Tenofovirdisoproxilfumarat einher (siehe auch Abschnitt 4.4).

In einer Studie mit virologisch supprimierten erwachsenen Patienten ergaben Messungen der tubulären Proteinurie bei Patienten, die auf ein Emtricitabin/Tenofoviralfenamid enthaltendes Behandlungsregime umgestellt wurden, ähnliche Werte wie bei Patienten, welche die Abacavir/Lamivudin enthaltende Ausgangstherapie beibehielten. Nach Woche 48 betrug die mediane prozentuale Veränderung des retinolbindenden Protein-Kreatinin-Quotienten im Urin 4 % im Emtricitabin/Tenofoviralfenamid-Arm und 16 % bei den Patienten, die ihr Abacavir/Lamivudin enthaltendes Behandlungsregime beibehalten hatten. Der Beta-2-Mikroglobulin-Kreatinin-Quotient im Urin betrug 4 % gegenüber 5 %.

Kinder und Jugendliche

In der Studie GS-US-292-0106 wurden die Wirksamkeit, Sicherheit und Pharmakokinetik von Emtricitabin und Tenofoviralfenamid in einer offenen Studie bei 50 HIV-1-infizierten, nicht vorbehandelten Jugendlichen untersucht, die Emtricitabin und Tenofoviralfenamid (10 mg) in Kombination mit Elvitegravir und Cobicistat als Fixkombinationstablette erhielten. Die Patienten hatten ein mittleres Alter von 15 Jahren (Spanne: 12-17), 56 % waren weiblich, 12 % waren asiatischer Abstammung und 88 % waren farbig. Zu Studienbeginn lag der mediane HIV-1-RNA-Wert im Plasma bei $4,7 \log_{10}$ Kopien/ml, die mediane CD4-Zellzahl bei 456 Zellen/mm³ (Spanne: 95-1 110) und der mediane prozentuale Anteil von CD4-Zellen bei 23 % (Spanne: 7–45 %). Insgesamt hatten 22 % der Patienten zu Studienbeginn einen Plasma-HIV-1-RNA-Wert von > 100 000 Kopien/ml. Nach 48 Wochen erreichten 92 % (46/50) der Patienten einen HIV-1-RNA-Wert von < 50 Kopien/ml, vergleichbar mit den Ansprechraten aus Studien mit nicht vorbehandelten HIV-1-infizierten Erwachsenen. Der mittlere Anstieg der CD4-Zellzahl im Vergleich zu Studienbeginn lag in Woche 48 bei 224 Zellen/mm³. Bis Woche 48 wurde keine Entwicklung von Resistenzen gegenüber E/C/F/TAF festgestellt.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für das Referenzarzneimittel, das Emtricitabin/Tenofoviralfenamid enthält, eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung der HIV-1-Infektion gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Emtricitabin wird nach oraler Anwendung rasch und umfangreich resorbiert. Die Spitzen-Plasmaspiegel werden 1 bis 2 Stunden nach der Einnahme gemessen. Nach mehrfacher oraler Anwendung von Emtricitabin bei 20 HIV-1-infizierten Patienten betrug der Spitzen-Plasmaspiegel (Mittelwert $\pm$ SA) von Emtricitabin im Steady-State ($C_{\max}$) $1,8 \pm 0,7 \mu\text{g/ml}$ und die Fläche unter der Plasmaspiegel-Zeit-Kurve über ein 24-stündiges Dosierungsintervall (AUC) $10,0 \pm 3,1 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Der mittlere Tal-Plasmaspiegel im Steady-State 24 Stunden nach der Einnahme war gleich oder größer als der mittlere *In-vitro*-IC₉₀-Wert der Aktivität gegen HIV-1.

Die systemische Exposition von Emtricitabin war unbeeinflusst, wenn Emtricitabin zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen wurde.

Nach einer Mahlzeit wurde der Spitzen-Plasmaspiegel von Tenofoviralfenamid nach Gabe als F/TAF (25 mg) oder E/C/F/TAF (10 mg) an gesunde Probanden rund 1 Stunde nach der Einnahme gemessen. Die mittlere $C_{\max}$ und AUC_{last} (Mittelwert $\pm$ SA) im Sättigungszustand nach Gabe einer Einzeldosis

von 25 mg Tenofoviralfenamid angewendet als Emtricitabin/Tenofoviralfenamid betrug $0,21 \pm 0,13 \mu\text{g/ml}$ bzw. $0,25 \pm 0,11 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Die mittlere C_{max} und AUC_{last} nach Gabe einer Einzeldosis von 10 mg Tenofoviralfenamid als E/C/F/TAF betrug $0,21 \pm 0,10 \mu\text{g/ml}$ bzw. $0,25 \pm 0,08 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

Verglichen mit dem Nüchternzustand führte die Gabe von Tenofoviralfenamid zusammen mit einer fettreichen Mahlzeit (~800 kcal, 50 % Fett) zu einer Abnahme der C_{max} von Tenofoviralfenamid (15-37 %) und einem Anstieg der AUC_{last} (17-77 %).

Verteilung

Die Bindung von Emtricitabin an humane Plasmaproteine lag im Konzentrationsbereich von $0,02\text{-}200 \mu\text{g/ml}$ *in vitro* konzentrationsunabhängig bei $< 4 \%$. Mit Erreichen des Spitzen-Plasmaspiegels betrug das mittlere Verhältnis der Wirkstoffkonzentrationen in Plasma und Blut ~1,0 und in Sperma und Plasma ~4,0.

Die Bindung von Tenofovir an humane Plasmaproteine beträgt *in vitro* $< 0,7 \%$ und ist im Bereich von $0,01\text{-}25 \mu\text{g/ml}$ unabhängig von der Konzentration. *Ex vivo* betrug die Bindung von Tenofoviralfenamid an humane Plasmaproteine in Proben, die in klinischen Studien gesammelt wurden, rund 80 %.

Biotransformation

In-vitro-Studien deuten darauf hin, dass Emtricitabin kein Inhibitor der humanen CYP-Enzyme ist. Nach Anwendung von [^{14}C]-Emtricitabin wurde die gesamte Emtricitabin-Dosis mit dem Urin (~86 %) und den Fäzes (~14 %) ausgeschieden. Dabei lagen 13 % der Dosis im Urin in Form dreier mutmaßlicher Metabolite vor. Die Biotransformation von Emtricitabin umfasst die Oxidation des Thiol-Anteils zu 3'-Sulfoxid-Diastereomeren (~9 % der Dosis) sowie die Konjugation mit Glucuronsäure zum 2'-O-Glucuronid (~4 % der Dosis). Darüber hinaus waren keine weiteren Metabolite zu identifizieren.

Die Metabolisierung ist ein wichtiger Eliminationsweg für Tenofoviralfenamid beim Menschen und macht $> 80 \%$ einer oralen Dosis aus. *In-vitro*-Studien haben gezeigt, dass Tenofoviralfenamid durch Cathepsin A in PBMC (darunter Lymphozyten und andere HIV-Zielzellen) und Makrophagen sowie durch Carboxylesterase 1 in Hepatozyten zu Tenofovir (Hauptmetabolit) metabolisiert wird. *In vivo* wird Tenofoviralfenamid intrazellulär zu Tenofovir (Hauptmetabolit) hydrolysiert, welches zum aktiven Metaboliten Tenofovirdiphosphat phosphoryliert wird. In klinischen Studien am Menschen führte eine orale Dosis von 10 mg Tenofoviralfenamid (in Kombination mit Emtricitabin, Elvitegravir und Cobicistat) zu einer > 4 -fach höheren Konzentration von Tenofovirdiphosphat in PBMC sowie zu einer $> 90 \%$ geringeren Plasmakonzentration von Tenofovir als eine orale Dosis von 245 mg Tenofovirdisoproxil (als Fumarat) (in Kombination mit Emtricitabin, Elvitegravir und Cobicistat).

In vitro wird Tenofoviralfenamid nicht durch CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 oder CYP2D6 metabolisiert. Tenofoviralfenamid wird geringfügig durch CYP3A4 metabolisiert. Bei gleichzeitiger Sondengabe des mäßig starken CYP3A-Induktors Efavirenz veränderte sich die Tenofoviralfenamid-Exposition nicht signifikant. Nach Anwendung von Tenofoviralfenamid zeigte die [^{14}C]-Radioaktivität im Plasma ein zeitabhängiges Profil mit Tenofoviralfenamid als häufigster Art in den ersten wenigen Stunden und Harnsäure in der restlichen Zeit.

Elimination

Emtricitabin wird primär über die Nieren eliminiert, wobei die Dosis vollständig mit dem Urin (ca. 86 %) und den 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.

Die renale Exkretion von unverändertem Tenofoviralfenamid ist ein Nebenabbaupfad; < 1 % der Dosis wird mit dem Urin ausgeschieden. Tenofoviralfenamid wird hauptsächlich nach Verstoffwechselung zu Tenofovir eliminiert. Tenofoviralfenamid und Tenofovir haben eine mediane Plasmahalbwertszeit von 0,51 bzw. 32,37 Stunden. Die Elimination von Tenofovir erfolgt renal sowohl mittels glomerulärer Filtration als auch durch aktive tubuläre Sekretion.

Pharmakokinetik bei besonderen Patientengruppen

Alter, Geschlecht und ethnische Zugehörigkeit

Es wurden keine klinisch bedeutsamen pharmakokinetischen Unterschiede auf Grund des Alters, Geschlechts oder der ethnischen Zugehörigkeit für Emtricitabin oder Tenofoviralfenamid festgestellt.

Kinder und Jugendliche

Bei 24 Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren, die in der Studie GS-US-292-0106 Emtricitabin und Tenofoviralfenamid in Kombination mit Elvitegravir und Cobicistat erhielten, waren die erreichten Emtricitabin- und Tenofoviralfenamid-Expositionen (bei Anwendung in Kombination mit Elvitegravir und Cobicistat) vergleichbar mit den Expositionen, die bei nicht vorbehandelten Erwachsenen erreicht wurden (Tabelle 7).

Tabelle 7: Pharmakokinetik von Emtricitabin und Tenofoviralfenamid bei nicht mit einer antiretroviralen Therapie vorbehandelten Jugendlichen und Erwachsenen

	Jugendliche			Erwachsene		
	FTC ^a	TAF ^b	TFV ^b	FTC ^a	TAF ^c	TFV ^c
AUC_{tau} (ng•h/ml)	14 424,4 (23,9)	242,8 (57,8)	275,8 (18,4)	11 714,1 (16,6)	206,4 (71,8)	292,6 (27,4)
C_{max} (ng/ml)	2 265,0 (22,5)	121,7 (46,2)	14,6 (20,0)	2 056,3 (20,2)	162,2 (51,1)	15,2 (26,1)
C_{tau} (ng/ml)	102,4 (38,9) ^b	n. z.	10,0 (19,6)	95,2 (46,7)	n. z.	10,6 (28,5)

E/C/F/TAF = Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamidfumarat

FTC = Emtricitabin; TAF = Tenofoviralfenamidfumarat; TFV = Tenofovir

n. z. = nicht zutreffend

Angaben als Mittelwert (%VK)

^a n = 24 Jugendliche (GS-US-292-0106); n = 19 Erwachsene (GS-US-292-0102)

^b n = 23 Jugendliche (GS-US-292-0106, populationspharmakokinetische Analyse)

^c n = 539 (TAF) bzw. 841 (TFV) Erwachsene (GS-US-292-0111 und GS-US-292-0104, populationspharmakokinetische Analyse)

Nierenfunktionsstörung

Zwischen gesunden Probanden und Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (geschätzte CrCl $\geq$ 15 ml/min und < 30 ml/min) wurden in einer Phase-1-Studie zu Tenofoviralfenamid keine klinisch bedeutsamen Unterschiede hinsichtlich der Pharmakokinetik von Tenofoviralfenamid oder Tenofovir festgestellt. In einer separaten Phase-1-Studie mit Emtricitabin allein war die mittlere systemische Exposition von Emtricitabin bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (geschätzte CrCl < 30 ml/min) (33,7 μ g•h/ml) höher als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion (11,8 μ g•h/ml). Die Sicherheit von Emtricitabin und Tenofoviralfenamid bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (geschätzte CrCl $\geq$ 15 ml/min und < 30 ml/min) ist nicht erwiesen.

Die Emtricitabin- und Tenofovir-Expositionen bei 12 Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (geschätzte CrCl < 15 ml/min) bei chronischer Hämodialyse, die in der Studie GS-US-292-1825 Emtricitabin und Tenofoviralfenamid in Kombination mit Elvitegravir und Cobicistat als Fixkombinationstablette (E/C/F/TAF) erhielten, waren signifikant höher als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz bei chronischer Hämodialyse wurden im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion keine klinisch bedeutsamen Unterschiede hinsichtlich der Pharmakokinetik von Tenofoviralfenamid beobachtet. Es wurden keine neuen Sicherheitsbedenken bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz bei chronischer Hämodialyse, die

Emtricitabin und Tenofoviralfenamid in Kombination mit Elvitegravir und Cobicistat als Fixkombinationstablette erhielten, identifiziert (siehe Abschnitt 4.8).

Es liegen keine pharmakokinetischen Daten zu Emtricitabin oder Tenofoviralfenamid bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (geschätzte CrCl < 15 ml/min) vor, die keine chronische Hämodialyse erhalten. Die Sicherheit von Emtricitabin und Tenofoviralfenamid bei diesen Patienten ist nicht erwiesen.

Leberfunktionsstörung

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Emtricitabin wurden nicht bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung geprüft, allerdings wird Emtricitabin nicht wesentlich durch Leberenzyme metabolisiert, sodass die Auswirkungen einer Leberfunktionsstörung begrenzt sein dürften.

Klinisch bedeutsame Veränderungen der Pharmakokinetik von Tenofoviralfenamid oder seines Metaboliten Tenofovir wurden bei Patienten mit leichter oder mittelgradiger Leberfunktionsstörung nicht beobachtet. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung sind die Gesamt-Plasmakonzentrationen von Tenofoviralfenamid und Tenofovir niedriger als bei Probanden mit normaler Leberfunktion. Die unter Berücksichtigung der Proteinbindung korrigierten Plasmakonzentrationen von ungebundenem (freiem) Tenofoviralfenamid bei schwerer Leberfunktionsstörung und normaler Leberfunktion sind ähnlich.

Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Koinfektion

Die Pharmakokinetik von Emtricitabin und Tenofoviralfenamid wurde bei Patienten mit Koinfektion mit HBV und/oder HCV nicht vollständig untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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. Bei Mäusen und Ratten wurde für Emtricitabin ein geringes kanzerogenes Potential nachgewiesen.

In präklinischen Studien zu Tenofoviralfenamid bei Ratten und Hunden erwiesen sich Knochen und Nieren als primäre Zielorgane für Toxizität. Knochentoxizität wurde in Form von verringerter Knochendichte bei Ratten und Hunden festgestellt; die Tenofovir-Expositionen lagen hierbei mindestens um das 4-Fache höher als nach Einnahme von Emtricitabin/Tenofoviralfenamid zu erwarten ist. Bei einer Tenofoviralfenamid- bzw. Tenofovir-Exposition von ungefähr dem 4- bzw. 17-Fachen der erwarteten Expositionen nach einer Verabreichung von Emtricitabin/Tenofoviralfenamid trat in Augen von Hunden eine minimale Infiltration von Histiozyten auf.

Tenofoviralfenamid zeigte in konventionellen Genotoxizitätstests keine mutagene oder klastogene Aktivität.

Da Ratten und Mäuse nach der Gabe von Tenofoviralfenamid eine geringere Tenofovir-Exposition aufweisen als bei Tenofoviridisproxilfumarat, beschränkten sich die Karzinogenitätsstudien sowie eine peri-/postnatale Untersuchung bei Ratten lediglich auf Tenofoviridisproxilfumarat. Basierend auf den konventionellen Studien zum kanzerogenen Potential und zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität lassen die Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Studien zur Reproduktionstoxizität an Ratten und Kaninchen zeigten keine Auswirkungen auf das Paarungsverhalten, Fertilitäts-, Schwangerschafts- oder fetale Parameter. In einer peri-/postnatalen Studie mit Tenofoviridisproxilfumarat allerdings waren in maternal-toxischen Dosierungen die Lebensfähigkeit und das Gewicht der Jungtiere verringert.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

200 mg/10 mg Filmtabletten

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

Filmüberzug

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

200 mg/25 mg Filmtabletten

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

Filmüberzug

Poly(vinylalkohol), teilweise hydrolysiert
Titandioxid (E171)
Macrogol
Talkum
Indigocarmin-Aluminiumsalz (E132)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Blisterpackungen

21 Monate

HDPE-Flasche

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Blisterpackungen

Nicht über 30 °C lagern.

HDPE-Flasche

Für dieses Arzneimittel sind keine speziellen Aufbewahrungsbedingungen im Hinblick auf die Temperatur erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

200 mg/10 mg Filmtabletten

Flasche aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit weißem, undurchsichtigem, kindergesichertem Polypropylen(PP)-Verschluss und einem Trockenmittel, die 30 und 90 Filmtabletten enthält.

200 mg/25 mg Filmtabletten

Blisterpackung (OPA/Aluminium/PE/Trockenmittel/HDPE-Aluminium/PE), die 30 und 90 Filmtabletten enthält.

Perforierte Einzeldosis-Blisterpackung (OPA/Aluminium/Trockenmittel/HDPE-Aluminium/PE), die 30 x 1 und 90 x 1 Filmtabletten enthält.

Flasche aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit weißem, undurchsichtigem, kindergesichertem Polypropylen(PP)-Verschluss und einem Trockenmittel, die 30 und 90 Filmtabletten enthält.

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

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

200 mg/10 mg Filmtabletten

EU/1/25/1952/001
EU/1/25/1952/002

200 mg/25 mg Filmtabletten

EU/1/25/1952/003
EU/1/25/1952/004
EU/1/25/1952/005
EU/1/25/1952/006
EU/1/25/1952/007
EU/1/25/1952/008

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: {TT. Monat JJJJ}

10. STAND DER INFORMATION

{MM.JJJJ}

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 der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

Mylan Hungary Kft.
Mylan utca 1., 2900 Komárom,
Ungarn

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 [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs 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 (MAH) 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).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON DER FLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viartis 200 mg/10 mg Filmtabletten
Emtricitabin/Tenofoviralfenamid

2. WIRKSTOFF

Jede Filmtablette enthält 200 mg Emtricitabin und Tenofoviralfenamidmonofumarat entsprechend 10 mg Tenofoviralfenamid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

30 Filmtabletten

90 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/25/1952/001
EU/1/25/1952/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viartis 200 mg/10 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

FLASCHENETIKETT

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viartis 200 mg/10 mg Filmtabletten
Emtricitabin/Tenofoviralfenamid

2. WIRKSTOFF

Jede Filmtablette enthält 200 mg Emtricitabin und Tenofoviralfenamidmonofumarat entsprechend 10 mg Tenofoviralfenamid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

30 Filmtabletten

90 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/25/1952/001
EU/1/25/1952/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL

18. UNIQUE IDENTIFIER – HUMAN READABLE DATA

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**UMKARTON DER BLISTERPACKUNG****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viartis 200 mg/25 mg Filmtabletten
Emtricitabin/Tenofoviralfenamid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 200 mg Emtricitabin und Tenofoviralfenamidmonofumarat entsprechend 25 mg Tenofoviralfenamid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Filmtablette

30 Filmtabletten

90 Filmtabletten

30 x 1 Filmtablette

90 x 1 Filmtablette

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30 °C lagern.

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/25/1952/003
EU/1/25/1952/004
EU/1/25/1952/005
EU/1/25/1952/006

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viartis 200 mg/25 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNGEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viartis 200 mg/25 mg Filmtabletten
Emtricitabin/Tenofoviralfenamid

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Viartis Limited

3. VERFALLDATUM

verwendbar bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. WEITERE ANGABEN

Blister zur Abgabe von Einzeldosen: Zum Einnehmen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON DER FLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viartis 200 mg/25 mg Filmtabletten
Emtricitabin/Tenofoviralfenamid

2. WIRKSTOFF

Jede Filmtablette enthält 200 mg Emtricitabin und Tenofoviralfenamidmonofumarat entsprechend 25 mg Tenofoviralfenamid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

30 Filmtabletten

90 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/25/1952/007
EU/1/25/1952/008

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viartis 200 mg/25 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

FLASCHENETIKETT

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viartis 200 mg/25 mg Filmtabletten
Emtricitabin/Tenofoviralfenamid

2. WIRKSTOFF

Jede Filmtablette enthält 200 mg Emtricitabin und Tenofoviralfenamidmonofumarat entsprechend 25 mg Tenofoviralfenamid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

30 Filmtabletten

90 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/25/1952/007
EU/1/25/1952/008

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viatris 200 mg/10 mg Filmtabletten
Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viatris 200 mg/25 mg Filmtabletten
Emtricitabin/Tenofoviralfenamid

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

1. Was ist Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viatris und wofür wird es angewendet?

Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viatris enthält zwei Wirkstoffe:

- **Emtricitabin**, ein Wirkstoff gegen Retroviren aus der Gruppe der Nukleosid-Reverse-Transkriptase-Hemmer (NRTI)
- **Tenofoviralfenamid**, ein Wirkstoff gegen Retroviren aus der Gruppe der Nukleotid-Reverse-Transkriptase-Hemmer (NtRTI)

Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viatris hemmt die Funktion des Enzyms Reverse Transkriptase, das für das Virus notwendig ist, um sich zu vermehren. Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viatris verringert dadurch die HIV-Menge in Ihrem Körper.

Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viatris wird in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur **Therapie der Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1)** bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg angewendet.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viatris beachten?

Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viatris darf nicht eingenommen werden,

- **wenn Sie allergisch gegen Emtricitabin, Tenofoviralfenamid** oder einen der in Abschnitt 6 dieser Packungsbeilage genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Während Sie Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viatris einnehmen, müssen Sie in ärztlicher Behandlung bleiben.

Dieses Arzneimittel heilt die HIV-Infektion nicht. Sie können während der Einnahme von Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viatris weiterhin Infektionen oder andere HIV-assoziierte Erkrankungen bekommen.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viatris einnehmen,

- **wenn Sie Leberprobleme haben oder eine Lebererkrankung, einschließlich einer Hepatitis, gehabt haben.** Patienten mit einer Lebererkrankung wie einer chronischen Hepatitis B oder C, die antiretrovirale Arzneimittel erhalten, weisen ein erhöhtes Risiko für das Auftreten schwerwiegender, möglicherweise tödlich verlaufender Leberkomplikationen auf. Wenn Sie eine Hepatitis-B-Infektion haben, wird Ihr Arzt sorgfältig das bestmögliche Behandlungsregime für Sie auswählen.

Wenn Sie eine Hepatitis-B-Infektion haben und die Einnahme von Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viatris abbrechen, können sich Leberprobleme verschlechtern. Brechen Sie die Behandlung mit Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viatris nicht ab, ohne mit Ihrem Arzt gesprochen zu haben: Siehe Abschnitt 3, *Brechen Sie die Einnahme von Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viatris nicht ab.*

- Ihr Arzt kann entscheiden, Ihnen Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viatris nicht zu verschreiben, wenn das Virus bei Ihnen eine bestimmte Resistenzmutation aufweist, da Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viatris in diesem Fall möglicherweise die HIV-Menge in Ihrem Körper nicht mit der gleichen Wirksamkeit reduzieren kann.
- **wenn Sie eine Nierenerkrankung hatten oder wenn Untersuchungen Probleme mit Ihren Nieren gezeigt haben.** Ihr Arzt kann Blutuntersuchungen anordnen, um Ihre Nierenfunktion bei Beginn und während der Behandlung mit Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viatris zu überwachen.

Während der Einnahme von Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viatris

Sobald Sie mit der Einnahme von Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viatris beginnen, achten Sie bitte auf folgende Anzeichen und Symptome:

- **Anzeichen für eine Entzündung oder Infektion**
- **Gelenkschmerzen, Gelenksteife oder Knochenprobleme**

→ **Wenn Sie eines dieser Symptome bemerken, informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt.** Weitere Informationen hierzu finden Sie in Abschnitt 4, *Welche Nebenwirkungen sind möglich?*

Es besteht die Möglichkeit, dass Sie bei langfristiger Einnahme von Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viatris Nierenprobleme bekommen (siehe *Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen*).

Kinder und Jugendliche

Dieses Arzneimittel darf nicht bei Kindern im Alter von 11 Jahren oder darunter oder mit einem Körpergewicht unter 35 kg **angewendet werden.** Die Anwendung von Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viatris bei Kindern im Alter von 11 Jahren oder darunter wurde bisher nicht untersucht.

Einnahme von Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viatris zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen. Bei Einnahme von Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viatris mit anderen Arzneimitteln kann es zu Wechselwirkungen kommen. Dadurch kann die Menge an Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viatris

oder die der anderen Arzneimittel in Ihrem Blut verändert werden. Möglicherweise wirken Ihre Arzneimittel dann nicht mehr richtig oder es kommt zu einer Verschlimmerung von Nebenwirkungen. In einigen Fällen wird Ihr Arzt möglicherweise die Dosis anpassen müssen oder Blutuntersuchungen durchführen.

Arzneimittel zur Behandlung einer Hepatitis-B-Infektion:

Sie dürfen Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viartis nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln einnehmen, die einen der folgenden Wirkstoffe enthalten:

- **Tenofoviralfenamid**
- **Tenofovirdisoproxil**
- **Lamivudin**
- **Adefovirdipivoxil**

→ **Informieren Sie Ihren Arzt**, wenn Sie eines dieser Arzneimittel einnehmen.

Sonstige Arzneimittel:

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:

- **Antibiotika** zur Behandlung von bakteriellen Infektionen einschließlich Tuberkulose mit einem der folgenden Wirkstoffe:
 - Rifabutin, Rifampicin und Rifapentin
- **Antivirale Arzneimittel zur Behandlung von HIV:**
 - Emtricitabin und Tipranavir
- **Antikonvulsiva** zur Behandlung von Epilepsie, wie z. B.
 - Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenobarbital und Phenytoin
- **Pflanzliche Mittel** zur Behandlung von Depressionen und Angstzuständen, die
 - Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten

→ **Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eines dieser Arzneimittel oder irgendein anderes Arzneimittel einnehmen.** Brechen Sie die Therapie nicht ab, ohne mit Ihrem Arzt gesprochen zu haben.

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.
- Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, wenn Sie schwanger werden, und fragen Sie ihn nach dem möglichen Nutzen und den möglichen Risiken Ihrer antiretroviralen Therapie für Sie und Ihr Kind.

Wenn Sie Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viartis während der Schwangerschaft eingenommen haben, kann Ihr Arzt Sie zu regelmäßigen Blutuntersuchungen und anderen diagnostischen Tests 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/Tenofoviralfenamid Viartis nicht stillen. Der Grund ist, dass einer der Wirkstoffe dieses Arzneimittels in die Muttermilch übertritt.

Bei HIV-positiven Frauen wird das Stillen nicht empfohlen, da eine HIV-Infektion über die Muttermilch auf das Kind übertragen werden kann.

Wenn Sie stillen oder beabsichtigen zu stillen, sollten Sie **dies so schnell wie möglich mit Ihrem Arzt besprechen.**

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viatris kann zu Schwindelgefühl führen. Falls während der Behandlung mit Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viatris ein Schwindelgefühl auftritt, dürfen Sie kein Fahrzeug führen und keine Werkzeuge oder Maschinen bedienen.

Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viatris enthält Natrium

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

3. Wie ist Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viatris 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 beträgt:

Erwachsene: Eine Tablette einmal täglich zusammen mit oder unabhängig von einer Mahlzeit.

Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg: Eine Tablette einmal täglich zusammen mit oder unabhängig von einer Mahlzeit.

Es wird empfohlen, die Tablette aufgrund des bitteren Geschmacks nicht zu zerkauen oder zu zerkleinern.

Wenn Sie Schwierigkeiten beim Schlucken der Tablette als Ganzes haben, können Sie sie in zwei Hälften teilen. Nehmen Sie die beiden Hälften der Tablette nacheinander ein, um die vollständige Dosis zu erhalten. Bewahren Sie die geteilte Tablette nicht auf.

Nehmen Sie stets die von Ihrem Arzt verordnete Dosis ein. Dadurch wird gewährleistet, dass Ihr Arzneimittel seine volle Wirkung erzielt und das Risiko einer Resistenzentwicklung gegen die Behandlung verringert wird. Ändern Sie Ihre Dosis nur, wenn Ihr Arzt dies angeordnet hat.

Wenn Sie sich einer Dialyse unterziehen, nehmen Sie Ihre tägliche Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viatris-Dosis nach Beendigung der Dialyse ein.

Wenn Sie eine größere Menge von Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viatris eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie eine höhere als die empfohlene Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viatris-Dosis eingenommen haben, besteht eventuell ein erhöhtes Risiko für Nebenwirkungen dieses Arzneimittels (siehe Abschnitt 4, *Welche Nebenwirkungen sind möglich?*).

Wenden Sie sich bitte unverzüglich an Ihren Arzt oder die nächste Notaufnahme zur Beratung. Nehmen Sie die Tablettenflasche mit, damit Sie zeigen können, was Sie eingenommen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viatris vergessen haben

Es ist wichtig, dass Sie keine Einnahme von Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viatris auslassen.

Wenn Sie eine Einnahme vergessen haben, und

- **wenn Sie dies innerhalb von 18 Stunden** nach der gewohnten Einnahmezeit von Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viatris **bemerken**, müssen Sie die Einnahme der Tablette so bald wie möglich nachholen. Die folgende Dosis nehmen Sie dann wie gewohnt zum üblichen Zeitpunkt ein.
- **wenn Sie dies erst später als 18 Stunden** nach der gewohnten Einnahmezeit von Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viatris **bemerken**, holen Sie die versäumte Dosis nicht mehr nach. Warten Sie und nehmen Sie die nächste Dosis zur gewohnten Zeit ein.

Wenn Sie sich weniger als 1 Stunde nach der Einnahme von Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viatris übergeben haben, nehmen Sie eine weitere Tablette ein.

Brechen Sie die Einnahme von Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viatris nicht ab

Brechen Sie die Einnahme von Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viatris nicht ab, ohne mit Ihrem Arzt gesprochen zu haben. Wenn Sie die Einnahme von Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viatris abbrechen, kann der Erfolg einer zukünftigen Behandlung erheblich beeinträchtigt sein. Falls die Behandlung mit Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viatris aus irgendeinem Grund abgebrochen wurde, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie wieder mit der Einnahme der Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viatris-Tabletten beginnen.

Wenn Ihr Vorrat an Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viatris zu Ende geht, holen Sie sich bitte rechtzeitig Nachschub von Ihrem Arzt oder Apotheker. Dies ist äußerst wichtig, da sich das Virus schon vermehren kann, wenn das Arzneimittel auch nur für wenige Tage abgesetzt wird, und die Erkrankung danach möglicherweise schwerer zu behandeln ist.

Wenn Sie sowohl mit HIV als auch mit Hepatitis B infiziert sind, ist es sehr wichtig, dass Sie die Einnahme von Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viatris nicht ohne vorherige Rücksprache mit Ihrem Arzt abbrechen. Möglicherweise müssen Sie noch mehrere Monate nach Behandlungsende Bluttests durchführen lassen. Bei einigen Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung oder Zirrhose kann eine Beendigung der Behandlung zu einer Verschlimmerung der Hepatitis führen, die lebensbedrohlich sein kann.

→ **Teilen Sie Ihrem Arzt bitte unverzüglich** alle neuen oder ungewöhnlichen Symptome mit, die Ihnen nach dem Abbrechen der Behandlung auffallen, vor allem Symptome, die Sie mit Ihrer Hepatitis-B-Infektion in Zusammenhang bringen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung 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: Benachrichtigen Sie sofort einen Arzt

- **Alle Anzeichen für eine Entzündung oder Infektion.** Bei manchen Patienten mit fortgeschrittener HIV-Infektion (AIDS), die in der Vergangenheit opportunistische Infektionen (Infektionen, die nur bei Personen mit einem geschwächten Immunsystem auftreten) hatten, können bald nach Beginn der antiretroviralen Behandlung Entzündungssymptome früherer Infektionen auftreten. Es wird angenommen, dass solche Symptome auftreten, weil sich das Immunsystem Ihres Körpers verbessert und sich gegen Infektionen zur Wehr setzt, die möglicherweise vorhanden sind, ohne Symptome zu verursachen.
- **Autoimmunerkrankungen** (bei denen das Immunsystem gesundes Körpergewebe angreift) können auch auftreten, nachdem Sie mit der Einnahme von Arzneimitteln gegen die HIV-Infektion begonnen haben. Autoimmunerkrankungen können mehrere Monate nach Behandlungsbeginn auftreten. Achten Sie auf mögliche Symptome einer Infektion oder andere Symptome, zum Beispiel:
 - Muskelschwäche
 - ein von den Händen und Füßen ausgehendes und sich im Ober- und Unterkörper ausbreitendes Schwächegefühl
 - Herzklopfen, Zittern oder Überaktivität

→ **Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, falls Sie die oben beschriebenen Nebenwirkungen bemerken.**

Sehr häufige Nebenwirkungen

(können bei mehr als 1 von 10 Behandelten auftreten)

- Übelkeit

Häufige Nebenwirkungen

(können bei bis zu 1 von 10 Behandelten auftreten)

- anomale Träume
- Kopfschmerzen
- Schwindelgefühl
- Durchfall
- Erbrechen
- Bauchschmerzen
- Blähungen (*Flatulenz*)
- Hautausschlag
- Müdigkeit

Gelegentlich auftretende Nebenwirkungen

(können bei bis zu 1 von 100 Behandelten auftreten)

- niedrige Anzahl roter Blutkörperchen (*Anämie*)
- Verdauungsprobleme, die nach den Mahlzeiten zu Beschwerden führen (*Dyspepsie*)
- Schwellung von Gesicht, Lippen, Zunge oder Rachen (*Angioödem*)
- Juckreiz (*Pruritus*)
- Nesselsucht (*Urtikaria*)
- Gelenkschmerzen (*Arthralgie*)

→ **Wenn eine der Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt, informieren Sie Ihren Arzt.**

Weitere Nebenwirkungen, die während einer HIV-Therapie auftreten können

Die Häufigkeit der folgenden Nebenwirkungen ist nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

- **Knochenprobleme.** Bei einigen Patienten, die antiretrovirale Kombinationsarzneimittel wie Emtricitabin/Tenofovirafenamid Viatris einnehmen, kann sich eine Knochenerkrankung entwickeln, die als *Osteonekrose* (Absterben von Knochengewebe infolge unzureichender Blutversorgung des Knochens) bezeichnet wird. Zu den vielen Risikofaktoren für die Entwicklung dieser Erkrankung gehören möglicherweise: die Langzeitanwendung dieser Arzneimittelart, die Anwendung von Kortikosteroiden, Alkoholkonsum, ein sehr schwaches Immunsystem und Übergewicht. Anzeichen einer Osteonekrose sind:
 - Gelenksteife
 - Gelenkbeschwerden und -schmerzen (insbesondere in Hüfte, Knie und Schulter)
 - Bewegungsstörungen

→ **Wenn bei Ihnen eine der aufgeführten Nebenwirkungen auftritt, informieren Sie Ihren Arzt.**

Während einer HIV-Therapie 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/Tenofoviralfenamid Viatris aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Flasche nach {verwendbar bis} angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Blisterpackungen: Nicht über 30 °C lagern.

Flaschen: Für dieses Arzneimittel sind keine speziellen Aufbewahrungsbedingungen im Hinblick auf die Temperatur erforderlich.

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/Tenofoviralfenamid Viatris enthält

Die Wirkstoffe sind Emtricitabin und Tenofoviralfenamid.

Jede Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viatris-Filmtablette enthält 200 mg Emtricitabin und Tenofoviralfenamidmonofumarat, entsprechend 10 mg Tenofoviralfenamid oder 200 mg Emtricitabin und Tenofoviralfenamidmonofumarat, entsprechend 25 mg Tenofoviralfenamid.

Die sonstigen Bestandteile sind

Tablettenkern:

Mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat (Ph.Eur.).

Filmüberzug:

Poly(vinylalkohol), teilweise hydrolysiert, Titandioxid (E171), Eisen(II,III)-oxid (E172) (nur 200 mg/10 mg Filmtabletten), Macrogol, Talkum, Indigocarmin-Aluminiumsalz (E132) (nur 200 mg/25 mg Filmtabletten).

Wie Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viatris aussieht und Inhalt der Packung

Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viatris 200 mg/10 mg Filmtabletten (Tabletten) sind graue, rechteckige, beidseitig gewölbte Filmtabletten mit abgeschrägtem Rand mit Abmessungen von ca. 15 mm x 7 mm. Auf einer Seite der Tablette ist „ET 1“ aufgeprägt, auf der anderen Seite „V“.

Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viatris 200 mg/25 mg Filmtabletten (Tabletten) sind blaue, rechteckige, beidseitig gewölbte Filmtabletten mit abgeschrägtem Rand mit Abmessungen von ca. 15 mm x 7 mm. Auf einer Seite der Tablette ist „ET 2“ aufgeprägt, auf der anderen Seite „V“.

Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Viatris ist in Flaschen mit 30 und 90 Filmtabletten erhältlich (mit einem Silicagel-Trockenmittel, das Sie in der Flasche lassen müssen, um die Tabletten zu schützen).

Das Silicagel-Trockenmittel befindet sich in einem eigenen Beutel oder Behälter und darf nicht eingenommen werden.

Die folgenden Packungsgrößen sind verfügbar: Umkartons mit 1 Flasche mit 30 und 90 Filmtabletten. 200 mg/25 mg Filmtabletten sind außerdem in Umkartons mit Blisterpackungen mit 30 und 90 Filmtabletten sowie in perforierten Einzeldosis-Blisterpackungen mit 30 x 1 und 90 x 1 Filmtabletten erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer:

Viatri Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irland

Hersteller:

Mylan Hungary Kft.
Mylan utca. 1, H-2900 Komárom,
Ungarn

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

België/Belgique/Belgien

Viatri
Tél/Tel: + 32 (0) 2 658 61 00

Lietuva

Viatri UAB
Tel: + 370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatri
Tél/Tel: + 32 (0) 2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatri CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Viatri Healthcare Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatri ApS
Tlf.: + 45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viatri Healthcare GmbH
Tel: + 49 800 0700 800

Nederland

Mylan BV
Tel: + 31 (0) 20 426 3300

Eesti

Viatri OÜ
Tel: + 372 6363 052

Norge

Viatri AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatri Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

Österreich

Viatri Austria GmbH
Tel: + 43 1 86390

España

Viatri Pharmaceuticals, S.L.
Tel: + 34 900 102 712

France

Viatri Santé
Tél: + 33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Viatri Hrvatska d.o.o.
Tel: + 385 1 23 50 599

Ireland

Viatri Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia

Viatri Italia S.r.l.
Tel: + (0) 2 612 46921

Κύπρος

CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: + 357 22863100

Latvija

Viatri SIA
Tel: + 371 676 055 80

Polska

Viatri Healthcare Sp. Z o.o.
Tel.: +48 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

România

BGP Products SRL
Tel: + 40 372 579 000

Slovenija

Viatri d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatri Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatri Oy
Puh/Tel: + 358 20 720 9555

Sverige

Viatri AB
Tel: + 46 (0) 8 630 19 00

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im <{Monat JJJJ}>.

Weitere Informationsquellen

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