Ictastan 200 mg/245 mg Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Filmtablette enthält 200 mg Emtricitabin und 245 mg Tenofovirdisoproxil (entsprechend 300,6 mg Tenofovirdisoproxilsuccinat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Filmtablette enthält 96 mg Lactosemonohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette.

Blaue, beidseitig glatte kapselförmige Filmtabletten. Die Filmtabletten haben die Abmessungen 19,3 mm x 8,8 mm ± 5%.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Ictastan ist eine Fixkombination aus Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil. Es ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von HIV-1-infizierten Erwachsenen ab einem Alter von 18 Jahren angezeigt.

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Therapie darf nur von einem Arzt eingeleitet werden, der Erfahrung in der Behandlung der HIV- Infektion hat.

Dosierung

Erwachsene: Die empfohlene Dosis Ictastan beträgt einmal täglich 1 Filmtablette oral. Zur Verbesserung der Resorption von Tenofovir wird eine gleichzeitige Einnahme von Ictastan mit einer Mahlzeit empfohlen. Selbst eine leichte Mahlzeit verbessert die Resorption von Tenofovir aus der Kombinationstablette (siehe Abschnitt 5.2).

Wenn ein Absetzen der Therapie mit einem der Wirkstoffe von Ictastan angezeigt oder eine Dosisanpassung notwendig ist, stehen Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil auch als Einzelpräparate zur Verfügung. Siehe die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) zu diesen Arzneimitteln.

Wenn ein Patient eine Einnahme von Ictastan unter 12 Stunden vor der gewohnten Einnahmezeit versäumt, hat er die Einnahme so bald wie möglich zu einer Mahlzeit nachzuholen und das gewohnte Einnahmeschema fortsetzen. Wenn ein Patient eine Einnahme von Ictastan um mehr als 12 Stunden versäumt und es fast Zeit für die nächste Dosis ist, hat er die versäumte Dosis nicht nachzuholen und einfach das gewohnte Einnahmeschema fortzusetzen.

Wenn der Patient innerhalb von 1 Stunde nach der Einnahme von Ictastan erbricht, muss er 1 weitere Filmtablette einnehmen. Wenn der Patient später als 1 Stunde nach der Einnahme von Ictastan erbricht, ist keine weitere Dosis erforderlich.

Besondere Patientengruppen

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

Niereninsuffizienz: Emtricitabin und Tenofovir werden über die Niere ausgeschieden, und die Exposition gegenüber Emtricitabin und Tenofovir steigt bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen. Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil bei Patienten mit mäßiger und schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 50 ml/min) liegen nur begrenzt vor und Langzeitdaten zur Sicherheit bei leichter Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 50– 80 ml/min) wurden nicht erhoben. Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil sind deshalb bei Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung nur dann einzusetzen, wenn der mögliche Nutzen der Behandlung das mögliche Risiko überwiegt. Bei Patienten mit einer Niereninsuffizienz muss unter Umständen die Nierenfunktion engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 49 ml/min werden Anpassungen beim Dosierungsintervall empfohlen. Diese Dosisanpassungen sind nicht durch klinische Studien bestätigt, und das klinische Ansprechen auf die Behandlung muss bei diesen Patienten engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

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

Mäßige Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance 30–49 ml/min): Die Anwendung von Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil alle 48 Stunden wird empfohlen, basierend auf der Modellierung von pharmakokinetischen Daten zu Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil nach Einmalgabe bei nicht HIV- infizierten Probanden mit unterschiedlich ausgeprägten Nierenfunktionsstörungen (siehe Abschnitt 4.4).

Schwere Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) und dialysepflichtige Patienten: Die Einnahme von Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil wird bei Patienten mit einer schweren Nierenfunktions-

störung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) und bei dialysepflichtigen Patienten nicht empfohlen, weil die erforderliche Dosisreduktion mit der Kombinationstablette nicht erreicht werden kann.
Leberinsuffizienz: Die Pharmakokinetik von Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil und Emtricitabin wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen nicht untersucht. Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Tenofovir wurden bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung geprüft und eine Dosisanpassung von Tenofovirdisoproxil bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen ist nicht erforderlich. Da Emtricitabin nur geringfügig über die Leber verstoffwechselt wird und aufgrund des Ausscheidungswegs über die Nieren ist es unwahrscheinlich, dass bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen eine Dosisanpassung von Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil erforderlich wird (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).
Wenn Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil bei mit HIV und HBV koinfizierten Patienten abgesetzt wird, müssen diese Patienten engmaschig auf Anzeichen einer Exazerbation der Hepatitis hin überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).
Kinder und Jugendliche: Die Sicherheit und Wirksamkeit von Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil bei Kindern im Alter von unter 18 Jahren ist nicht erwiesen (siehe Abschnitt 5.2).
Art der Anwendung
Ictastan Filmtabletten sind einmal täglich zu einer Mahlzeit einzunehmen.
Bei Patienten mit Schluckbeschwerden kann Ictastan zerdrückt und in mindestens 100 ml Wasser, Orangensaft oder Traubensaft aufgelöst werden und ist dann unverzüglich einzunehmen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln
Ictastan darf nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln, die Emtricitabin, Tenofovirdisoproxil oder andere Cytidin-Analoga enthalten, wie z. B. Lamivudin, angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5). Ictastan darf nicht gleichzeitig mit Adefovirdipivoxil angewendet werden.
Gleichzeitige Anwendung von Tenofovirdisoproxil und Didanosin: Nicht empfohlen.
Die gleichzeitige Anwendung von Tenofovirdisoproxil und Didanosin führt zu einem Anstieg der systemischen Exposition von Didanosin um 40–60%, wodurch das Risiko für Didanosin-bedingte Nebenwirkungen erhöht sein kann (siehe Abschnitt 4.5). Selten wurde über Pankreatitis und Laktatazidose, mitunter mit tödlichem Verlauf, berichtet.
Die gleichzeitige Anwendung von Tenofovirdisoproxil und Didanosin 400 mg täglich war mit einer signifikanten Abnahme der CD4-Zellzahl assoziiert, die möglicherweise auf eine intrazelluläre Interaktion und daraus folgenden Anstieg an phosphoryliertem (d. h. aktivem) Didanosin zurückzuführen ist. Wurde eine auf 250 mg verringerte Dosis von Didanosin gleichzeitig mit Tenofovirdisoproxil verabreicht, wurde bei verschiedenen untersuchten Kombinationen eine hohe Rate an virologischem Versagen berichtet.
Dreifach-Nukleosid-Therapie
Sowohl unter der Kombination von Tenofovirdisoproxil mit Lamivudin und Abacavir sowie mit Lamivudin und Didanosin einmal täglich kam es zu einer hohen Rate von frühem virologischen Versagen und Resistenzentwicklung. Es gibt eine enge strukturelle Ähnlichkeit zwischen Lamivudin und Emtricitabin und Übereinstimmungen in der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik der beiden Substanzen. Daher können die gleichen Probleme auftreten, wenn Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil mit einem dritten Nukleosidanalogon angewendet wird.
Opportunistische Infektionen
Patienten, die Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil oder eine andere antiretrovirale Therapie erhalten, können dennoch opportunistische Infektionen und sonstige Komplikationen einer HIV-Infektion entwickeln. Deshalb ist auch weiterhin eine engmaschige klinische Überwachung durch Ärzte, die in der Behandlung von Patienten mit Begleiterkrankungen einer HIV-Infektion erfahren sind, erforderlich.
HIV-Übertragung
Obwohl es sich gezeigt hat, dass die erfolgreiche Virussuppression durch eine antiretrovirale Therapie das Risiko einer sexuellen Übertragung erheblich reduziert, kann ein Restrisiko nicht ausgeschlossen werden. Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung der Übertragung sind gemäß nationalen Richtlinien zu treffen.
Niereninsuffizienz
Emtricitabin und Tenofovir werden hauptsächlich über die Nieren durch eine Kombination aus glomerulärer Filtration und aktiver tubulärer Sekretion ausgeschieden. Nierenversagen, Niereninsuffizienz, erhöhtes Kreatinin, Hypophosphatämie und proximale Tubulopathie (einschließlich Fanconi-Syndrom) wurden in der klinischen Praxis im Zusammenhang mit der Einnahme von Tenofovirdisoproxil berichtet (siehe Abschnitt 4.8).
Es wird empfohlen, die Kreatinin-Clearance bei allen Patienten vor Einleitung der Therapie mit Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil zu berechnen und die Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance und Serumphosphat) bei Patienten ohne Risikofaktoren für eine Nierenfunktionsstörung nach 2 bis 4 Behandlungswochen, nach 3 Behandlungsmonaten und danach alle 3 bis 6 Monate zu überwachen. Bei Patienten mit einem Risiko für eine Niereninsuffizienz ist eine häufigere Überwachung der Nierenfunktion erforderlich.
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 80 ml/min) einschließlich Patienten unter Hämodialyse: Das renale Sicherheitsprofil von Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil wurde nur

in sehr begrenztem Umfang bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen untersucht (Kreatinin-Clearance < 80 ml/min). Es wird empfohlen, das Dosierungsintervall bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 49 ml/min anzupassen (siehe Abschnitt 4.2). Begrenzte Daten aus klinischen Studien zeigen, dass die verlängerten Dosierungsintervalle möglicherweise nicht optimal sind und zu einer erhöhten Toxizität und ungenügender Wirksamkeit führen könnten. Darüber hinaus zeigte sich in einer kleinen klinischen Studie bei einer Untergruppe von Patienten mit Kreatinin- Clearance-Werten zwischen 50 und 60 ml/min, welche alle 24 Stunden Tenofovirdisoproxil in Kombination mit Emtricitabin erhielten, eine 2–4fach höhere Exposition gegenüber Tenofovir und eine Verschlechterung der Nierenfunktion (siehe Abschnitt 5.2). Eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Bewertung ist daher bei Patienten mit Kreatinin-Clearance-Werten < 60 ml/min notwendig, wenn sie mit Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil behandelt werden, und die Nierenfunktion ist engmaschig zu überwachen. Außerdem muss bei Patienten, die Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil in verlängerten Dosierungsintervallen erhalten, das klinische Ansprechen auf die Behandlung engmaschig überwacht werden. Die Einnahme von Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil wird bei Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) und bei dialysepflichtigen Patienten nicht empfohlen, weil die erforderliche Dosisreduktion mit der Kombinationstablette nicht erreicht werden kann (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

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

Bei gleichzeitiger oder vor kurzem erfolgter Behandlung mit einem nephrotoxischen Arzneimittel ist die Einnahme von Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.5). Ist die gleichzeitige Einnahme von Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil und nephrotoxischen Wirkstoffen unvermeidbar, ist die Nierenfunktion wöchentlich zu kontrollieren.

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

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

Patienten mit HIV-1-Mutationen

Die Anwendung von Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil ist bei antiretroviral vorbehandelten Patienten mit HIV-1-Infektion und nachgewiesener K65R-Mutation zu vermeiden (siehe Abschnitt 5.1).

Wirkung auf die Knochen

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

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

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

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

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

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

Bitte beachten Sie bei gleichzeitiger antiretroviraler Therapie zur Behandlung einer Hepatitis B oder C auch die jeweilige Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) der angewendeten Arzneimittel.
Die Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung von Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil bei chronischer HBV-Infektion wurden nicht bestimmt. In pharmakodynamischen Studien haben Emtricitabin und Tenofovir einzeln und in Kombination eine Aktivität gegen HBV gezeigt (siehe Abschnitt 5.1). Begrenzte klinische Erfahrungen deuten darauf hin, dass Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil eine Aktivität gegen HBV aufweisen, wenn sie im Rahmen einer antiretroviralen Kombinationstherapie zur Kontrolle der HIV-Infektion angewendet werden.
Das Absetzen der Therapie mit Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil bei Patienten mit einer HIV- Infektion und einer HBV-Begleitinfektion kann mit schweren akuten Exazerbationen der Hepatitis verbunden sein. Patienten mit einer HIV-Infektion und einer HBV-Begleitinfektion, die Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil absetzen, müssen auch noch mindestens einige Monate nach Beendigung der Behandlung mit Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil sorgfältig klinisch und durch Labortests überwacht werden. Eine erneute Hepatitis-B-Therapie kann unter Umständen erforderlich sein. Bei Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung oder Zirrhose wird eine Beendigung der Behandlung nicht empfohlen, da eine Exazerbation nach Behandlungsende zu einer Dekompensation führen kann.

Lebererkrankung

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil bei Patienten mit zugrunde liegenden signifikanten Leberfunktionsstörungen ist nicht erwiesen. Die Pharmakokinetik von Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil und Emtricitabin wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen nicht untersucht. Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Tenofovir wurden bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen untersucht, dabei war keine Dosisanpassung erforderlich. Da Emtricitabin nur geringfügig über die Leber verstoffwechselt wird und aufgrund des Ausscheidungswegs über die Nieren, ist es unwahrscheinlich, dass bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen eine Dosisanpassung von Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil erforderlich wird (siehe Abschnitt 5.2).
Bei Patienten mit vorbestehender Leberfunktionsstörung, einschließlich einer chronischen aktiven Hepatitis, kommt es unter einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) häufiger zu Anomalien der Leberfunktion. Diese Patienten müssen gemäß der üblichen Praxis überwacht werden. Zeigen diese Patienten Anzeichen einer Verschlimmerung der Lebererkrankung, muss eine Therapieunterbrechung oder ein Therapieabbruch erwogen werden.

Gewicht und metabolische Parameter

Während einer antiretroviralen Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und Blutglucosewerte 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-Therapierichtlinien verwiesen. Die Behandlung von Lipidstörungen hat nach klinischem Ermessen zu erfolgen.

Mitochondriale Dysfunktion

Für Nukleosid- und Nukleotid-Analoga wurde in vitro und in vivo nachgewiesen, dass sie mitochondriale Schädigungen unterschiedlichen Ausmaßes verursachen. Es liegen Berichte über mitochondriale Funktionsstörungen bei HIV-negativen Kleinkindern vor, die in utero und/oder postnatal gegenüber Nukleosid-Analoga exponiert waren. Die hauptsächlich berichteten Nebenwirkungen waren hämatologische Störungen (Anämie, Neutropenie) und Stoffwechselstörungen (Hyperlaktatämie, erhöhte Serum-Lipase-Werte). Diese Ereignisse sind häufig vorübergehend. Über einige spät auftretende neurologische Störungen (Hypertonus, Konvulsionen, Verhaltensänderungen) wurde berichtet. Ob diese neurologischen Störungen vorübergehend oder bleibend sind, ist derzeit nicht bekannt. Jedes Kind, das in utero gegenüber Nukleosid- bzw. Nukleotid-Analoga exponiert war, auch HIV-negative Kinder, soll klinisch und anhand von Laborparametern nachuntersucht werden und soll im Falle von relevanten Anzeichen oder Symptomen vollständig auf mögliche mitochondriale Funktionsstörungen hin untersucht werden. Diese Erkenntnisse haben keinen Einfluss auf die derzeitigen nationalen Empfehlungen zur Anwendung der antiretroviralen Therapie bei schwangeren Frauen zur Prävention einer vertikalen HIV-Transmission.

Immun-Reaktivierungs-Syndrom

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer ART eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistisch pathogene Keime entwickeln, die zu schweren klinischen Verläufen oder Verschlechterung von Symptomen führt.
Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn der ART beobachtet. Entsprechende Beispiele sind CMV-Retinitis, disseminierte und/oder lokalisierte mykobakterielle Infektionen und Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie.
Jedes Entzündungssymptom ist zu bewerten; falls notwendig ist eine Behandlung einzuleiten.
Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow) vor, die im Rahmen einer Immun-Reaktivierung auftraten; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese

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

Osteonekrose

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

Ältere Patienten

Die Anwendung von Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil bei Patienten im Alter von über 65 Jahren wurde nicht untersucht. Da ältere Patienten häufiger eine eingeschränkte Nierenfunktion aufweisen, ist bei der Behandlung dieser Patientengruppe mit Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil Vorsicht geboten.
Ictastan enthält Lactose-Monohydrat. Aus diesem Grund dürfen Patienten mit den seltenen erblichen Krankheiten Galaktose-Intoleranz, Laktase-Mangel oder Glukose-Galaktose-Malabsorption dieses Präparat nicht anwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Da die Fixkombination Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil die Wirkstoffe Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil enthält, können alle Wechselwirkungen, die für diese allein ermittelt wurden, auch unter der Fixkombination Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil auftreten.
Wechselwirkungsstudien wurden bisher nur bei Erwachsenen durchgeführt.
Das pharmakokinetische Steady-State-Profil von Emtricitabin und Tenofovir wird nicht davon beeinflusst, ob Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil gleichzeitig eingenommen werden oder ob jedes der Präparate alleine angewendet wird.
In-vitro-Studien und klinische pharmakokinetische Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen zeigen, dass das Risiko CYP450-vermittelter Wechselwirkungen zwischen Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil und anderen Arzneimitteln gering ist.

Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen

Aufgrund der Ähnlichkeit mit Emtricitabin dürfen keine anderen Cytidin-Analoga wie Lamivudin gleichzeitig mit Ictastan angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).
Als Fixkombination darf Ictastan nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln angewendet werden, die einen der Wirkstoffe Emtricitabin oder Tenofovirdisoproxil enthalten.
Ictastan darf nicht gleichzeitig mit Adefovirdipivoxil angewendet werden.
Didanosin: Die gleichzeitige Anwendung von Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil und Didanosin wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 und Tabelle 1).
Arzneimittel, die über die Niere ausgeschieden werden: Da Emtricitabin und Tenofovir hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden werden, kann die gleichzeitige Verabreichung von Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil mit Arzneimitteln, die die Nierenfunktion beeinträchtigen oder um die aktive tubuläre Sekretion konkurrieren (z. B. Cidofovir), zu einer Erhöhung der Serumkonzentration von Emtricitabin, Tenofovir und/oder den gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln führen.
Die Anwendung von Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil gleichzeitig oder bei vor kurzem erfolgter Behandlung mit nephrotoxischen Arzneimitteln, wie z. B. Aminoglycosiden, Amphotericin B, Foscarnet, Ganciclovir, Pentamidin, Vancomycin, Cidofovir oder Interleukin-2, ist zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4).

Weitere Wechselwirkungen

Wechselwirkungen zwischen den Wirkstoffen von Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil und Proteasehemmern sowie nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmern sind in der nachstehenden Tabelle 1 aufgeführt, wobei „↑“ einen Anstieg bedeutet, „↓“ eine Abnahme, „↔“ keine Veränderung,
„b.i.d.“ zweimal täglich und „q.d.“ einmal täglich. Wenn verfügbar, sind die 90%-Konfidenzintervalle in Klammern angegeben.

Tabelle 1: Wechselwirkungen zwischen den einzelnen Wirkstoffen von Ictastan und anderen Arzneimitteln

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	***Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C_{max}, C_{min} mit 90%-Konfidenzintervall, sofern verfügbar (Mechanismus)***	***Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Emtricitabin 200 mg, Tenofovirdisoproxil 245 mg***
ANTIINFEKTIVA		
Antiretrovirale Arzneimittel		
Proteasehemmer		
Atazanavir/Ritonavir/Tenofovirdisoproxil	Atazanavir:	Es ist keine Dosisanpassung

(300 mg q.d./100 mg q.d./300 mg q.d.)	AUC: ↓ 25% (↓ 42 bis ↓ 3) C_{max}: ↓ 28% (↓ 50 bis ↑ 5) C_{min}: ↓ 26% (↓ 46 bis ↑ 10) Tenofovir: AUC: ↑37% C_{max}: ↑34% C_{min}: ↑29%	erforderlich. Höhere Tenofovir-Konzentrationen könnten Tenofovir-assoziierte unerwünschte Ereignisse, darunter Nierenfunktionsstörungen, verstärken. Die Nierenfunktion ist engmaschig zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4).
Atazanavir/Ritonavir/Emtricitabin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht	
Darunavir/Ritonavir/Tenofovirdisoproxil (300 mg q.d./100 mg q.d. /300 mg q.d.)	Darunavir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 22% C_{min}: ↑ 37%	Eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen. Höhere Tenofovir-Konzentrationen könnten Tenofovir-assoziierte unerwünschte Ereignisse, darunter Nierenfunktionsstörungen, verstärken. Die Nierenfunktion ist engmaschig zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4).
Darunavir/Ritonavir/Emtricitabin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
Lopinavir/Ritonavir/Tenofovirdisoproxil (400 mg b.i.d./100 mg b.i.d/300 mg q.d.)	Lopinavir/Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 32% (↑ 25 bis ↑ 38) C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 51% (↑ 37 bis ↑ 66)	Eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen. Höhere Tenofovir-Konzentrationen könnten Tenofovir-assoziierte unerwünschte Ereignisse, darunter Nierenfunktionsstörungen, verstärken. Die Nierenfunktion ist engmaschig zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4).
Lopinavir/Ritonavir/Emtricitabin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
NRTI		
Didanosin/Tenofovirdisoproxil	Die gleichzeitige Anwendung von Tenofovirdisoproxil und Didanosin führt zu einem Anstieg der systemischen Exposition gegenüber Didanosin um 40–60%, wodurch das Risiko für Didanosin-bedingte Nebenwirkungen erhöht sein kann. Selten wurde über Pankreatitis und Laktatazidose, mitunter mit tödlichem Verlauf, berichtet. Die gleichzeitige Anwendung von Tenofovirdisoproxil und Didanosin 400 mg täglich war mit einer signifikanten Abnahme der CD4-Zellzahl assoziiert, die möglicherweise auf eine intrazelluläre Interaktion und daraus folgenden Anstieg an phosphoryliertem (d. h. aktivem) Didanosin zurückzuführen ist. Wurde eine auf 250 mg verringerte Dosis von Didanosin gleichzeitig mit Tenofovirdisoproxil angewendet, wurde bei verschiedenen untersuchten Kombinationen eine hohe Rate an virologischem Versagen bei der Behandlung der HIV-1- Infektion berichtet.	Die gleichzeitige Anwendung von Emtricitabin/Tenofovirdisoprox il und Didanosin wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
Didanosine/Emtricitabin	Wechselwirkungen wurden nicht	

	untersucht.	

Studien, die mit anderen Arzneimitteln durchgeführt wurden

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

Es gibt keine klinisch relevanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen bei gleichzeitiger Anwendung von Emtricitabin mit Indinavir, Zidovudin, Stavudin oder Famciclovir.

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

Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil: Die gleichzeitige Anwendung von Tacrolimus mit Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil führte zu keinerlei klinisch relevanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Im mäßigen Umfang verfügbare Daten von schwangeren Frauen (zwischen 300 und 1.000 Schwangerschaftsausgänge) deuten nicht auf ein Fehlbildungsrisiko oder eine fetale/neonatale Toxizität in Verbindung mit Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil hin. Tierexperimentelle Studien mit Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil ergaben keine Hinweise auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Falls notwendig kann daher eine Anwendung von Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil während der Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.

Stillen

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

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

Fertilität

Daten zum Einfluss von Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil auf die Fertilität beim Menschen sind nicht verfügbar. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf schädliche Wirkungen von Emtricitabin oder Tenofovirdisoproxil in Bezug auf die Fertilität.

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

Es wurden keine Untersuchungen zu den Auswirkungen auf die Fähigkeit, Fahrzeuge zu führen oder Maschinen zu bedienen, durchgeführt. Die Patienten sind allerdings darüber zu informieren, dass sowohl in Zusammenhang mit der Anwendung von Emtricitabin als auch mit der Anwendung von Tenofovirdisoproxil über Schwindelgefühle berichtet wurde.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

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

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

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

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen aus klinischen Studien und aus Erfahrungen nach der Zulassung, die zumindest möglicherweise mit der Behandlung mit den Wirkstoffen von Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil in Zusammenhang stehen, sind in der nachfolgenden Tabelle 2 nach Organsystem und Häufigkeit gegliedert. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Die Häufigkeiten sind definiert als:

Sehr häufig: ≥ 1/10

Häufig: ≥ 1/100 bis < 1/10

Gelegentlich: ≥ 1/1.000 bis < 1/100
Selten: ≥ 1/10.000 bis < 1/1.000

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

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

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:		
Sehr häufig:		Asthenie
Häufig:	Schmerzen, Asthenie	

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

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

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

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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

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

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

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

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

Kinder und Jugendliche

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

Sonstige besondere Patientengruppe(n)

Ältere Patienten: Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil wurden bisher bei Patienten über 65 Jahren nicht untersucht. Da ältere Patienten häufiger eine eingeschränkte Nierenfunktion aufweisen, ist bei der Behandlung dieser Patientengruppe mit Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

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

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

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung ist der Patient auf Anzeichen einer Toxizität (siehe Abschnitt 4.8) zu beobachten. Falls erforderlich, müssen entsprechende supportive Standardmaßnahmen eingeleitet werden.
Bis zu 30% der Emtricitabin-Dosis und ungefähr 10% der Tenofovir-Dosis können durch Hämodialyse eliminiert werden. Es ist nicht bekannt, ob Emtricitabin oder Tenofovir auch durch Peritonealdialyse eliminiert werden können.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

Bei Emtricitabin handelt es sich um ein Nukleosidanalogon von Cytidin. Tenofovirdisoproxil wird in vivo in Tenofovir umgewandelt, ein Nukleosidmonophosphat-(Nukleotid)-Analogon von Adenosinmonophosphat. Sowohl Emtricitabin als auch Tenofovir wirken spezifisch gegen das Humane Immundefizienzvirus (HIV-1 und HIV-2) sowie gegen das Hepatitis-B-Virus.
Emtricitabin und Tenofovir werden durch zelluläre Enzyme zu Emtricitabin-Triphosphat bzw. Tenofovir-Diphosphat phosphoryliert. In-vitro-Studien belegen, dass eine vollständige Phosphorylierung sowohl von Emtricitabin als auch von Tenofovir in Zellen erfolgen kann, wenn Emtricitabin und Tenofovir kombiniert werden. Emtricitabin-Triphosphat und Tenofovir- Diphosphat hemmen die Reverse Transkriptase von HIV-1 kompetitiv und bewirken auf diese Weise einen DNA-Kettenabbruch.
Sowohl Emtricitabin-Triphosphat als auch Tenofovir-Diphosphat hemmen die DNA-Polymerasen von Säugetieren nur geringfügig. Es liegen keine Hinweise auf eine mitochondriale Toxizität in vitro oder in vivo vor.
Antivirale Aktivität in vitro: Bei der Kombination von Emtricitabin und Tenofovir wurde in vitro eine synergistische antivirale Wirkung beobachtet. Additive bis synergistische Effekte wurden im Rahmen von Kombinationsstudien mit Proteasehemmern und mit nukleosidischen und nichtnukleosidischen Inhibitoren der Reversen Transkriptase von HIV beobachtet.
Resistenz: In vitro und bei einigen HIV-1-infizierten Patienten wurden Resistenzen beschrieben – bei Emtricitabin aufgrund der Entwicklung der M184V/I-Mutation oder bei Tenofovir aufgrund der Entwicklung der K65R-Mutation. Es wurden keine weiteren Resistenzwege gegen Emtricitabin und Tenofovir gefunden. Emtricitabin-resistente Viren mit der M184V/I-Mutation waren kreuzresistent gegenüber Lamivudin, blieben aber empfindlich gegenüber Didanosin, Stavudin, Tenofovir und Zidovudin. Die K65R-Mutation kann auch durch Abacavir oder Didanosin selektiert werden und vermindert die Empfindlichkeit gegenüber diesen Substanzen sowie gegenüber Lamivudin, Emtricitabin und Tenofovir. Die Anwendung von Tenofovirdisoproxil ist bei Patienten, deren HIV-1 eine K65R-Mutation zeigt, zu vermeiden. Außerdem wurde durch Tenofovir eine K70E-Substitution in der reversen Transkriptase von HIV-1 selektiert, was zu einer geringfügig verminderten Empfindlichkeit gegenüber Abacavir, Emtricitabin, Lamivudin und Tenofovir führt.
Patienten mit HIV-1, die drei oder mehr Thymidin-Analoga-assoziierte-Mutationen (TAMs) exprimierten, darunter auch entweder die M41L-Mutation oder die L210W-Mutation der Reversen Transkriptase, wiesen eine reduzierte Empfindlichkeit gegenüber Tenofovirdisoproxil auf.
Resistenzentwicklung in vivo (antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten): Im Rahmen einer nicht verblindeten, randomisierten klinischen Studie (GS-01-934) mit antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten wurde bei allen Patienten mit einem bestätigten HIV-RNA-Wert > 400 Kopien/ml in Woche 48, 96 oder 144 oder bei vorzeitigem Studienbehandlungsabbruch eine Genotypisierung der HIV-Isolate im Plasma durchgeführt. Die Ergebnisse in Woche 144:

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In einer nicht verblindeten, randomisierten klinischen Studie (GS-01-934) erhielten antiretroviral nicht vorbe-

handelte HIV-1-infizierte Patienten entweder einmal täglich eine Therapie mit Emtricitabin, Tenofovirdisoproxil und Efavirenz (n = 255) oder zweimal täglich eine Fixkombination aus Lamivudin und Zidovudin (Combivir) plus einmal täglich Efavirenz (n = 254). Die Patienten des Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil-Behandlungsarms erhielten von Woche 96 bis Woche 144 Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil und Efavirenz. Beide randomisierten Behandlungsgruppen zeigten zu Beginn ähnliche mediane HIV-1-RNA-Plasmakonzentrationen (5,02 und 5,00 $\log_{10}$ Kopien/ml) sowie CD4-Zellzahlen (233 und 241 Zellen/mm^3). Der primäre Endpunkt für die Wirksamkeit in dieser Studie war das Erreichen und die Aufrechterhaltung einer bestätigten HIV-1- RNA-Konzentration von < 400 Kopien/ml über 48 Wochen. Die sekundäre Analyse der Wirksamkeit über 144 Wochen schloss den Anteil an Patienten mit HIV-1-RNA-Konzentrationen < 400 oder < 50 Kopien/ml und Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert der CD4-Zellzahl mit ein.
Die primären Daten zum Endpunkt nach 48 Wochen zeigten, dass die Kombination aus Emtricitabin, Tenofovirdisoproxil und Efavirenz eine überlegene Wirksamkeit im Vergleich zur Fixkombination Lamivudin und Zidovudin (Combivir) und Efavirenz aufwies (siehe Tabelle 3). Die Daten zu den sekundären Endpunkten nach 144 Wochen sind auch in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Daten zur Wirksamkeit nach 48 und 144 Wochen aus der Studie GS-01-934 in der Emtricitabin, Tenofovirdisoproxil und Efavirenz bei antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten mit HIV-1-Infektion angewendet wurde

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

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

** Der p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifiziert nach der ursprünglichen CD4-Zellzahl, TLOVR = Time to Loss of Virologic Response

[a] Van-Elteren-Test

In einer weiteren randomisierten klinischen Studie (M02-418) wurden 190 antiretroviral nicht vorbehandelte erwachsene Patienten einmal täglich mit Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil in Kombination mit Lopinavir/Ritonavir einmal oder zweimal täglich behandelt. Nach 48 Wochen lagen die HIV-1-RNA-Werte bei 70% der Patienten, die einmal täglich Lopinavir und Ritonavir erhalten hatten und bei 64% der Patienten, die zweimal täglich Lopinavir und Ritonavir erhalten hatten, unterhalb von 50 Kopien/ml. Der mittlere Anstieg der CD4-Zellzahl gegenüber dem Ausgangswert betrug +185 Zellen/mm^3 unter Lopinavir/Ritonavir einmal täglich und +196 Zellen/mm^3 unter Lopinavir/Ritonavir zweimal täglich.
Begrenzte klinische Erfahrungen bei HIV-infizierten Patienten mit HBV-Begleitinfektion weisen darauf hin, dass die Therapie mit Emtricitabin oder Tenofovirdisoproxil in Kombination mit einer anderen antiretroviralen Kombinationstherapie zur Kontrolle der HIV-Infektion auch zu einer Senkung des HBV- DNA-Titers (Senkung um 3 $\log_{10}$ bzw. Senkung um 4 bis 5 $\log_{10}$) führt (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
Die Bioäquivalenz einer Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil-Filmtablette mit einer Emtricitabin- 200-mg-Hartkapsel in Kombination mit einer Tenofovirdisoproxil 245 mg-Filmtablette wurde nach Anwendung der Einzeldosierungen bei nüchternen Probanden untersucht. Nach oraler Anwendung von Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil an Probanden werden Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil schnell resorbiert, und Tenofovirdisoproxil wird in Tenofovir umgewandelt. Die maximalen Serumkonzentrationen von Emtricitabin und Tenofovir werden bei der Einnahme auf nüchternen Magen innerhalb von 0,5 bis 3,0 Stunden erreicht. Im Vergleich zur Einnahme auf nüchternen Magen führte die Einnahme von Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil zusammen mit einer fettreichen oder einer leichten Mahlzeit zu einer Verzögerung von circa einer Dreiviertelstunde bis zum Erreichen der maximalen Tenofovir-Konzentration und zu einem Anstieg der AUC von Tenofovir um ca. 35% und der C_{max} von Tenofovir um ca. 15%. Um die Resorption von Tenofovir zu optimieren, wird empfohlen, Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil zusammen mit einer Mahlzeit einzunehmen.
Verteilung
Nach der intravenösen Anwendung lag das Verteilungsvolumen von Emtricitabin und Tenofovir bei ungefähr 1,4 l/kg bzw. 800 ml/kg. Nach oraler Gabe von Emtricitabin oder Tenofovirdisoproxil werden Emtricitabin und Tenofovir gut im gesamten Körper verteilt.
Die Bindung von Emtricitabin an humane Plasmaproteine lag im Konzentrationsbereich von 0,02– 200 µg/ml in vitro konzentrationsunabhängig bei < 4%. In vitro betrug die Proteinbindung von Tenofovir in einem Konzentrationsbereich zwischen 0,01 und 25 µg/ml weniger als 0,7% bei Plasmaproteinen bzw. 7,2% bei Serumproteinen.
Biotransformation
Emtricitabin wird nur in geringem Umfang metabolisiert. Die Biotransformation von Emtricitabin umfasst die Oxidation des Thiol-Anteils zu 3'-Sulfoxid-Diastereomeren (ca. 9% der Dosis) sowie die Konjugation mit Glucuronsäure zum 2'-O-Glucuronid (ca. 4% der Dosis). In-vitro-Untersuchungen haben gezeigt, dass weder Tenofovirdisoproxil noch Tenofovir Substrate von CYP450-Enzymen sind. Weder Emtricitabin noch Tenofovir hemmten in vitro die Metabolisierung von Arzneimitteln, die von einem der wichtigen humanen CYP450-Isoenzyme, die an der Biotransformation von Arzneimitteln beteiligt sind, vermittelt wird. Emtricitabin hemmte auch nicht das für die Glucuronidierung verantwortliche Enzym Uridin-5'-Diphosphoglucuronyl-Transferase.
Elimination
Emtricitabin wird primär über die Nieren eliminiert, wobei die Dosis vollständig mit dem Urin (ca. 86%) und 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 Gabe liegt die Eliminations-Halbwertzeit von Emtricitabin bei ca. 10 Stunden.
Tenofovir wird primär über die Nieren ausgeschieden, sowohl durch Filtration als auch durch das aktive tubuläre Transportsystem, wobei nach intravenöser Anwendung etwa 70–80% der Dosis als unveränderte Substanz über den Urin ausgeschieden werden. Die scheinbare Clearance von Tenofovir betrug im Durchschnitt 307 ml/min. Die renale Clearance betrug ungefähr 210 ml/min; damit war diese Rate höher als die glomeruläre Filtrationsrate. Dies deutet darauf hin, dass die aktive tubuläre Sekretion bei der Ausscheidung von Tenofovir eine wichtige Rolle spielt. Nach oraler Anwendung liegt die Eliminations-Halbwertzeit von Tenofovir bei etwa 12–18 Stunden.
Ältere Patienten
Es wurden keine pharmakokinetischen Studien zur Anwendung von Emtricitabin oder Tenofovir bei älteren Patienten (im Alter von über 65 Jahren) durchgeführt.
Geschlecht
Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Emtricitabin und Tenofovir bei männlichen und weiblichen Patienten sind vergleichbar.
Ethnische Zugehörigkeit
Es wurden keine klinisch signifikanten pharmakokinetischen Unterschiede auf Grund der ethnischen Zugehörigkeit für Emtricitabin festgestellt. Die Pharmakokinetik von Tenofovir wurde in verschiedenen ethnischen Gruppen nicht speziell untersucht.
Kinder und Jugendliche
Im Allgemeinen ähnelt die Pharmakokinetik von Emtricitabin bei Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen (im Alter von 4 Monaten bis zu 18 Jahren) der von Erwachsenen. Es wurden keine pharmakokinetischen Studien zur Anwendung von Tenofovir bei Kindern und Jugendlichen (im Alter von unter 18 Jahren) durchgeführt.
Niereninsuffizienz
Es liegen nur begrenzte pharmakokinetische Daten zur gleichzeitigen Anwendung von Emtricitabin und Tenofovir als separate Arzneimittel oder als Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil bei Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung vor. Die pharmakokinetischen Parameter wurden hauptsächlich nach der Gabe von Einzeldosen Emtricitabin 200 mg bzw. Tenofovirdisoproxil 245 mg bei nicht HIV-infizierten Patienten mit unterschiedlich schweren Nierenfunktionsstörungen bestimmt. Der Schweregrad der Nierenfunktionsstörung wurde anhand der Kreatinin-Clearance (ClCr) zu Beginn bestimmt (normale Nierenfunktion bei ClCr > 80 ml/min, leichte Nierenfunktionsstörung bei ClCr = 50–79 ml/min, mittelgradige Nierenfunktionsstörung bei ClCr = 30–

49 ml/min und schwere Nierenfunktionsstörung bei ClCr = 10–29 ml/min).
Die mittlere Exposition (% Variationskoeffizient) gegenüber Emtricitabin stieg von 12 µg•h/ml (25%) bei Patienten mit normaler Nierenfunktion auf 20 µg•h/ml (6%) bei Patienten mit einer leichten Niereninsuffizienz, auf 25 µg•h/ml (23%) bei Patienten mit einer mittelgradigen Niereninsuffizienz, und auf 34 µg•h/ml (6%) bei Patienten mit einer schweren Niereninsuffizienz an.
Die mittlere Exposition (% Variationskoeffizient) gegenüber Tenofovir stieg von 2.185 ng•h/ml (12%) bei Patienten mit normaler Nierenfunktion auf 3.064 ng•h/ml (30%) bei Patienten mit einer leichten Nierenfunktionsstörung, auf 6.009 ng•h/ml (42%) bei Patienten mit einer mittelgradigen Nierenfunktionsstörung und auf 15.985 ng•h/ml (45%) bei Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung an.
Es ist zu erwarten, dass das verlängerte Dosierungsintervall von Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil bei Patienten mit einer mittelgradigen Nierenfunktionsstörung zu höheren maximalen Plasmakonzentrationen und niedrigeren C_{min}-Werten führt als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Die klinischen Folgen sind nicht bekannt.
Bei hämodialysepflichtigen Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz (ESRD = end stage renal disease) kam es zwischen zwei Dialysebehandlungen zu einem ausgeprägten Anstieg der Exposition gegenüber Emtricitabin über 72 Stunden auf 53 µg•h/ml (19%) und gegenüber Tenofovir über 48 Stunden auf 42.857 ng•h/ml (29%).
Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 49 ml/min wird eine Anpassung des Dosierungsintervalls für Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil empfohlen. Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil ist nicht für Patienten mit ClCr < 30 ml/min oder für dialysepflichtige Patienten geeignet (siehe Abschnitt 4.2).
Zur Beurteilung der Sicherheit, antiviralen Wirksamkeit und Pharmakokinetik von Tenofovirdisoproxil in Kombination mit Emtricitabin bei HIV-infizierten Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung wurde eine kleine klinische Studie durchgeführt. Eine Untergruppe von Patienten mit einem Kreatinin-Clearance-Ausgangswert zwischen 50 und 60 ml/min, die eine einmal tägliche Dosierung erhielten, zeigte einen 2–4fachen Anstieg der Exposition gegenüber Tenofovir und eine Verschlechterung der Nierenfunktion.

Leberinsuffizienz

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil wurden nicht bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung geprüft. Dennoch ist es unwahrscheinlich, dass eine Dosisanpassung für Patienten mit Leberfunktionsstörungen erforderlich wird.
Die Pharmakokinetik von Emtricitabin wurde bei nicht HBV-infizierten Patienten mit unterschiedlich schwerer Leberinsuffizienz nicht untersucht. Im Allgemeinen entsprach die Pharmakokinetik von Emtricitabin bei HBV-infizierten Patienten der bei gesunden Probanden und bei HIV-infizierten Patienten.
Tenofovirdisoproxil wurde als Einzeldosis von 245 mg bei nicht-HIV-infizierten Patienten mit unterschiedlich stark ausgeprägten Leberfunktionsstörungen (Definition gemäß Child-Pugh-Turcotte- Klassifikation) angewendet. Die Pharmakokinetik von Tenofovir war bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung nicht wesentlich verändert. Daher ist bei diesen Patienten keine Dosisanpassung erforderlich. Für Tenofovir betrug der durchschnittliche C_{max}-Wert (% Variationskoeffizient) bei gesunden Probanden 223 ng/ml (34,8%), die $AUC_{0-\infty}$ betrug 2.050 ng•h/ml (50,8%). Bei Patienten mit einer mittelgradigen Leberfunktionsstörung lag C_{max} bei 289 ng/ml (46,0%) und die AUC bei 2.310 ng•h/ml (43,5%). Bei Patienten mit einer schweren Leberfunktionsstörung lag C_{max} bei 305 ng/ml (24,8%), die AUC lag bei 2.740 ng•h/ml (44,0%).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Emtricitabin: Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial sowie zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität lassen die präklinischen Daten zu Emtricitabin keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.
Tenofovirdisoproxil: Präklinische Studien zur Sicherheitspharmakologie von Tenofovirdisoproxil lassen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Daten aus Studien an Ratten, Hunden und Affen zur Toxizität bei wiederholter Gabe nach Exposition über oder im humantherapeutischen Bereich, die als möglicherweise relevant für die klinische Anwendung zu bewerten sind, schließen Nieren- und Knochentoxizität sowie eine Abnahme der Serumphosphat-Konzentration ein.
Knochentoxizität wurde in Form von Osteomalazie (Affen) und verringerter Knochenmineraldichte (Ratten und Hunde) diagnostiziert. Zu einer Knochentoxizität bei jungen adulten Ratten und Hunden kam es bei Expositionen, die der ≥ 5fachen Exposition von jugendlichen oder erwachsenen Patienten entsprachen. Zur Knochentoxizität bei jugendlichen infizierten Affen kam es bei sehr hohen Expositionen nach subkutaner Dosis (≥ der 40-fachen Exposition von Patienten). Die Ergebnisse aus den Studien an Ratten und Affen deuten auf eine wirkstoffbedingte Verringerung der intestinalen Phosphatresorption mit möglicher sekundärer Verringerung der Knochenmineraldichte hin.
Studien zur Genotoxizität zeigten positive Ergebnisse im In-vitro-Maus-Lymphom-Assay, keine eindeutigen Ergebnisse bei einem der Stämme, die im Ames-Test verwendet wurden, und schwach positive Ergebnisse bei einem UDS-Test an primären Ratten-Hepatozyten. Jedoch war das Ergebnis in einem In-vivo-Mikronukleus-Test am Knochenmark von Mäusen negativ.
Karzinogenitätsstudien an Ratten und Mäusen bei oraler Gabe zeigten nur eine geringe Inzidenz von Duo-

denal-Tumoren bei extrem hohen Dosen an Mäusen. Es ist unwahrscheinlich, dass dies für den Menschen relevant ist.
Studien zur Reproduktionstoxizität an Ratten und Kaninchen zeigten keine Auswirkungen auf Fortpflanzungs-, Fertilitäts-, Trächtigkeits- oder fetale Parameter. In peri-/postnatalen Studien mit Tenofovirdisoproxil allerdings waren in maternaltoxischen Dosierungen die Lebensfähigkeit und das Gewicht der Jungtiere verringert.
Kombination von Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil: In einmonatigen oder kürzeren Studien zur Genotoxizität und zur Toxizität bei wiederholter Gabe der Kombination dieser beiden Wirkstoffe wurden keine vermehrten toxischen Effekte im Vergleich zu Studien mit den einzelnen Wirkstoffen festgestellt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Filmtablettenkern:
Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose (E460)
Vorverkleisterte Maisstärke
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat (E470b)
Filmtablettenüberzug:
Polyvinylalkohol (E1203)
Titandioxid (E171)
Macrogol 4000 (E1521)
Talkum (E553b)
Indigocarmin
Aluminiumsalz (E132)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate.
Nach erstmaligem Anbruch: 30 Tage bei Lagerung unter 25 °C.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Flasche aus Niederdruckpolyethylen (HDPE) mit kindergesichertem Verschluss aus Polypropylen, die 30 Filmtabletten und ein im Behältnis freibewegliches HDPE-Döschen mit Silicagel-Trocknungsmittel enthält.
Packungsgrößen:
Umkarton mit 30 (1 x 30) Filmtabletten und 90 (3 x 30) Filmtabletten.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. Inhaber der Zulassung

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavikurvegur 76 - 78
220 Hafnarfjördur
Island

8. Zulassungsnummer

136882

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

26. April 2016

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.